

Aus der Tierversuchsanlage des Klinikums der
Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main
Leitung: Priv. Doz. Dr. H. P. Fortmeyer

Vorgelegt über Prof. Dr. J. Meyer
Lehr- und Versuchsgut Oberschleißheim
der Tierärztlichen Fakultät der Universität
München

M E N S C H L I C H E T U M O R E A U F
N A C K T M Ä U S E N (N M R I — n u / n u)
I M E N E R G I E D E F I Z I T

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität
München

von
Gabriele Küsters
aus Eschborn/Taunus

München 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554009_0082

Aus der Tierversuchsanlage des Klinikums der
Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main
Leitung: Priv. Doz. Dr. H. P. Fortmeyer

Vorgelegt über Prof. Dr. J. Meyer
Lehr- und Versuchsgut Oberschleißheim
der Tierärztlichen Fakultät der Universität
München

M E N S C H L I C H E T U M O R E A U F
N A C K T M Ä U S E N (N M R I — n u / n u)
I M E N E R G I E D E F I Z I T

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität
München

von
Gabriele Küsters
aus Eschborn/Taunus

München 1984

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. W. Leidl
Referent:	Prof. Dr. J. Meyer
Korreferent:	Prof. Dr. M. Merkenschlager

Tag der Promotion: 27. Juli 1984

INHALTSVERZEICHNIS

I.	<u>Einleitung</u>	1
II.	<u>Schrifttum</u>	
II.1	Tumor und Ernährung	3
II.2	Das Nacktmaus-Tumormodell	17
III.	<u>Material und Methoden</u>	
III.1	Tiermaterial	23
III.2	Haltungsbedingungen	23
III.3	Experimentaldiäten	25
III.4	Transplantationsmaterial	30
III.5	Transplantationstechnik	31
III.6	Datenerhebung	32
III.7	Statistische Methoden und Auswertung	34
IV.	<u>Ergebnisse</u>	
IV.1	Vorversuch: Nicht tumorbesetzte NMRI-nu/nu unter Fütterung der Diäten C 1000 und C 1059	35
IV.2	Das Verhalten von auf Nacktmäuse passagier- ten menschlichen Tumoren unter Fütterung der Diäten C 1000 und C 1059	41
IV.2.1	Blasensarkom N.N.	41

IV.2.2	Mammakarzinom S.T.	47
IV.2.3	Mammakarzinom J.E.	53
IV.2.4	Verhornendes Blasenkarzinom N.N.	59
IV.3	Das Wachstumsverhalten eines menschlichen Mammakarzinoms (C.H.) auf Nacktmäusen bei vier verschiedenen Energiegehalten der Mäusediät	67
IV.3.1	Mammakarzinom C.H. unter Fütterung einer Diät mit 9948 kJ/kg ($M_{1:1}$)	68
IV.3.2	Mammakarzinom C.H. unter Fütterung einer Diät mit 8653 kJ/kg ($M_{1:2}$)	74
IV.3.3	Mammakarzinom C.H. unter Fütterung einer Diät mit 6050 kJ/kg (C 1059)	80
V.	<u>Diskussion</u>	90
VI.	<u>Zusammenfassung</u>	100
	<u>Summary</u>	103
VII.	<u>Literaturverzeichnis</u>	106
	Danksagungen	123
	Lebenslauf	124

I. EINLEITUNG

Es wird vielfach vermutet und es gibt eine Reihe von Hinweisen darauf, daß das Tumorgeschehen beim menschlichen Patienten einerseits von einigen der mit der Nahrung aufgenommenen Stoffen, andererseits vom allgemeinen Nährzustand des Tumorträgers mit abhängig sein kann (VAN EYS et al., 1979; u.a.). Leider lassen sich aus vielerlei Gründen, sei es wegen der medizinisch-ethisch gebotenen Notwendigkeit einer Intervention, sei es wegen der ausgeprägten Individualität eines jeden Tumors, diese angenommenen Einflüsse von Ausnahmen abgesehen (SUTOW et al., 1971; u.a.) schlecht objektivieren oder beweisen.

Darum werden schon seit langem (SWEET et al., 1913) Untersuchungen zu diesem Fragenkomplex an Transplantationstumoren auf Tieren durchgeführt in der Annahme, daß die gewonnenen Ergebnisse Schlüsse auch auf das Verhalten menschlicher Tumore zulassen. Ein verhältnismäßig neues Modell, die Transplantation und Passagierung menschlicher Operationstumore auf thymusaplastische Labornager, erlaubt erstmals, zumindest wenn man von Zellkulturen absieht, exaktes und reproduzierbares experimentelles Arbeiten an menschlichem Tumorgewebe.

Mit diesem Modell der menschlichen Tumore auf Nacktmäusen gelang es FORTMEYER (1982) zum Teil starke Abhängigkeiten menschlichen Tumorgewebes von nutritiven Faktoren bzw. vom Nährzustand des Wirtsorganismus nachzuweisen. In diesen als "screening" der Möglichkeiten zu sehenden Untersuchungen stellte er unter anderem an drei untersuchten menschlichen Malignomen fest, daß ihr Wachstum auf Tieren im Energiedefizit bedeutend vermindert war. Dies war Anlaß für eingehendere Untersuchungen zu diesem Fragenkomplex, die in dieser Arbeit vorgestellt werden. Meine Aufgabe war es, unter Einbeziehung weiterer auf Nacktmäusen passagierter menschlicher Tumore zu prüfen, inwieweit die Befunde von FORTMEYER zu verallgemeinern sind. Darüberhinaus sollten einige Mechanismen der Wechselwirkungen zwischen der Energieversorgung der tumortragenden Maus und dem Schicksal des Tumors selbst aufgeklärt werden.

II. SCHRIFTTUM

II.1 Tumor und Ernährung

Daß nutritive Faktoren für die Entstehung von Neoplasien beim Menschen wie auch für das Krankheitsgeschehen und das Schicksal eines krebskranken Patienten von großer Bedeutung sein können, ist durch klinische wie epidemiologische Beobachtungen und aus gezielten Untersuchungen bekannt. Neben einigen gesicherten Befunden beruhen die meisten Erkenntnisse dabei auf Wahrscheinlichkeiten, Vermutungen und auf Analogieschlüssen.

Nach WYNDER (1976) stehen 30 bis 50 % aller bei Männern und Frauen vorkommenden Tumorerkrankungen in irgendwelchen Beziehungen zur aufgenommenen Nahrung, wobei in den meisten Fällen ein Mangel an bestimmten Nahrungskomponenten als mitverantwortlich angenommen wird. Die größte Bedeutung für die Entstehung und Entwicklung von Tumoren beim Menschen wird dabei dem in der Nahrung enthaltenen Fett zugeschrieben (HEMS, 1970; WYNDER, 1976). Demzufolge wurde auf diesem speziellen Gebiet auch am meisten gearbeitet. Im Gegensatz dazu ist über die Auswirkungen einer verminderten Energiezufuhr über die Nahrung oder einer Veränderung des Kohlenhydratanteils der Nahrung auf Entstehung und Entwicklung von malignen

Tumoren beim Menschen sehr viel weniger bekannt (WYNDER, 1976).

In den letzten Jahren mehren sich die Mitteilungen über die negativen Auswirkungen eines schlechten Nährzustandes auf Tumorthapien beim Menschen (DUDRICK, 1975; GULAJEW et al., 1977; SOLASSOL & JOYEUX, 1977). Der nicht selten kachektische Krebspatient wird durch parenterale Ernährung vielfach erst therapierbar (PETERS & POOS, 1980). So ließ sich sowohl experimentell wie klinisch eine gesteigerte Toleranz gegenüber bestimmten Chemotherapeutika, eine verbesserte Immunitätslage und eine eindeutige Verbesserung der Lebensqualität des Patienten bei gleichzeitig besserer Ansprechbarkeit des Tumorgewebes auf die Zytostatica-Behandlung erreichen. SOUCHON et al. (1974) konnten zeigen, daß die Toleranz gegenüber Zytostatica auch beim Versuchstier unter parenteraler Ernährung, d.h. einer verbesserten nutritiven Situation, deutlich steigt. Auch VAN EYS (1979), WALSH et al. (1983) und RICKARD et al. (1983) weisen auf die Bedeutung einer hochkalorischen, eiweißreichen parenteralen Ernährung als Ergänzung zur chirurgischen, chemotherapeutischen und radiologischen Krebstherapie hin.

Unter Mangelernährung kommt es zu einer Einschränkung der Absorptionsleistungen des Darmes. GREENE et al. (1979) beschreiben ausführlich die in diesem Zusammenhang zu be-

obachtenden Veränderungen in Morphologie, Physiologie und Funktion des Intestinums. Die eingeschränkten Leistungen des Darmes infolge der bei Chemotherapie und Bestrahlung regelmäßig zu beobachtenden schleimhautschädigenden Effekte werden darum beim Krebspatienten nicht selten durch die Auswirkungen einer ausgeprägten Mangelernährung noch deutlich verstärkt. PETERS und POOS (1980) schlagen deshalb beim Menschen z.B. die orale Ernährung mit einer weitgehend aufgeschlüsselten Kostform, einer synthetischen Diät mit schleimhautschützender Wirkung, die dem Patienten ohne große Verdauungsleistungen schnell zur Verfügung steht, als gute Alternative zur parenteralen, stets auch mit Kathetersepsis-Gefahr verbundenen Ernährung beim Krebspatienten vor.

Ein weiterer wichtiger Komplex in klinisch-onkologischen Fragestellungen ist neben der Förderung von Medikamentenwirkungen bzw. Unterdrückung von Nebenwirkungen durch Erhaltung oder Schaffung eines besseren Nährzustandes die eventuelle direkte Beeinflußbarkeit eines Tumors über die Nahrung. Exakte Untersuchungen zu diesem Fragenkomplex sind jedoch am Menschen aus vielerlei Gründen nicht möglich. Daher werden in der Erwartung, daß die in tierexperimentellen Untersuchungen gewonnenen Ergebnisse Schlüsse auch auf das Verhalten menschlicher Tumore zulassen, schon seit langem, z.B. bereits 1913 von SWEET

und Mitarbeitern, entsprechende Untersuchungen an tierischen Tumormodellen durchgeführt. Es gibt zumindest ein gutes Beispiel dafür, daß diese wirklich eine Verbesserung der Therapiemöglichkeiten beim Menschen zur Folge haben können (VAN EYS, 1979). Lymphoide Malignome benötigen zu ihrem Wachstum Asparagin. BROOME identifizierte bereits 1961 als Antitumorwirkung ausübenden Stoff im Serum leukämischer Meerschweinchen die Asparaginase. Intravenöse Applikationen dieses Enzyms eliminieren Asparagin aus dem Serum (MASHBURN & WRISTON, 1964). Dies hat eine nutritiv bedingte Tumorremission zur Folge. Da das Enzym sich auch bei der menschlichen Leukämie als wirksam erwies, weil Asparagin für die Tumorzellen essentiell ist (SUTOW et al., 1971), wurde es bei dieser Erkrankung teilweise mit in Therapieschemata aufgenommen.

In zahlreichen experimentellen Untersuchungen hat sich die Beeinflußbarkeit von auf Laboratoriumstieren induzierten oder auf ihnen passagierten Tumoren durch die Nahrung und ihre Bestandteile gezeigt. Einige Befunde seien beispielhaft genannt. Dabei soll vor allem die Vielfalt der möglichen nutritiven Einflüsse erkennbar werden.

SHAMBERGER et al. (1979) geben eine Übersicht über die umfangreichen Untersuchungen, die sich mit Zink und Selen befaßt haben. Es zeigte sich unter anderem, daß

Selen als natürliches Antioxidans die experimentelle Induktion von Tumoren bei Versuchstieren zu hemmen vermag. Andererseits kann sich Zink fördernd auf das Wachstum von Tumoren auswirken (DUNCAN et al., 1974). MILLS (1974) fand als Folge einer Magnesium-Mangelernährung eine Verlangsamung im Wachstum bestimmter Experimentaltumore.

TRYFIATES und MORRIS (1974) beschreiben starke Einflüsse des Vitamins B₆ auf induzierte Rattenhepatome.

Zur Frage der Wirkung des Vitamins A bzw. von Retinoiden gibt es mittlerweile ein umfangreiches Schrifttum. RETTURA et al. (1975) stellten beispielsweise fest, daß Vitamin A das Angehen von Adenokarzinomen aus Zellkulturen zu verhindern vermag oder es zumindest hemmt. SAFFIOTTI et al. (1967) waren bei der experimentellen Induktion von Lungentumoren bei Hamstern weniger erfolgreich, wenn die Tiere vordem hohe Dosen an Vitamin A erhalten hatten. Die dennoch sich entwickelnden Tumore erwiesen sich dabei als gutartiger.

Nach SPECTOR (1967) kann für das Wachstum bestimmter Tumore auch die Verfügbarkeit freier Fettsäuren von Bedeutung sein. CARROL und KMOR (1971) sahen bei fettreich ernährten Ratten die Zahl induzierter Tumore dann beträchtlich steigen, wenn das Nahrungsfett im wesentli-

chen aus ungesättigten Fettsäuren bestand. Aber schon der Fettgehalt der Nahrung an sich scheint für das Auftreten von Spontantumoren eine bedeutsame Rolle zu spielen. GRIDLEY et al. (1983) sahen bei Mäusen die größte Tumorzinzidenz bei fettreicher Kost.

ROSS und BRASS (1973) forschten nach eventuellen Einflüssen des Proteingehaltes der Nahrung auf die Spontantumorraten von Ratten. Danach läßt sich sagen, daß hohe Eiweißangebote generell eine geringere Tumorzinzidenz bedingten als eine Eiweißmangelernährung. Nicht alle Tumorzarten waren den Einflüssen gleichermaßen unterworfen. Auch das Alter der Tiere spielte eine Rolle.

Es gibt eine ganze Reihe von Untersuchungen, die sich mit dem Kohlenhydratstoffwechsel eines tumorbefallenen Organismus oder dem der Neoplasie selbst bzw. mit den Wechselwirkungen zwischen beiden befassen (WARBURG, 1930; GULLINO et al., 1967; SCHOLNICK et al., 1973; WATERHOUSE 1974; WATERHOUSE et al., 1979). Danach scheint es prinzipiell möglich, über Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel Tumore zu beeinflussen. So gelang dies über die Verabreichung von kompetetiv hemmenden Kohlenhydratanalogen oder -derivaten (WICK et al., 1957; MUSLINER et al., 1977; SMITH & KEPLER, 1977; GONZALES & AMOS, 1977). Diese hatten einen massiven ATP-Verlust der Tumorzellen zur Folge und führten so zu deren Untergang. Das Prinzip

scheint jedoch für die Tumorthherapie ungeeignet. Es ist zu wenig selektiv: Die Schädigungen an den gesunden Zellen des tumortragenden Organismus waren nahezu gleich groß.

Es hat immer wieder interessiert, ob der im Diabetes veränderte Kohlenhydratstoffwechsel sich auch auf das Tumorgeschehen auswirken kann. CARRIE und HAM (1949) und auch DUNNING und Mitarbeiter (1949) vermochten in ihren Versuchsanordnungen keine Tumorbeeinflussung durch einen Diabetes zu erkennen. Dem stehen jedoch Befunde gegenüber, nach denen die infolge eines experimentellen Diabetes sich entwickelnde Hyperglykämie ein Absinken der Spontantumorraten oder auch ein geringeres Wachstum bereits vorhandener Neoplasien zur Folge haben kann (INGLE, 1965; HENSON & LEGROS, 1970; PAVELIC & SLIJEPCEVIC, 1978; SLOAN et al., 1982). Im Gegensatz dazu berichtet eine andere Arbeitsgruppe wiederholt (COHEN & HILF, 1975; HARMON & HILF, 1976; HISSIN & HILF, 1978), daß ein transplantables Adenokarzinom der Mamma auf Ratten mit induziertem Diabetes ein deutlich gesteigertes Wachstum zeigte.

Ausgehend von der Beobachtung an Zellkulturen, daß Tumorzellen im Gegensatz zu normalen Zellen in einem nur Pentose enthaltenden Medium nicht überleben (DEMETRAKOPOULOS & AMOS, 1976; HOFFEE et al., 1977), gewann die Zusam-

mensetzung der tumortragenden Tieren zugeführten Zucker immer mehr an Interesse. GONZALES und AMOS (1977) fanden an mit Ehrlich-Aszites-Tumoren besetzten und mit einer Normalkost ernährten Mäusen bei zusätzlichen Gaben von Glukose über das Trinkwasser eine Wachstumssteigerung der Tumore und eine höhere Sterblichkeit der Tiere. Erfolgt die Trinkwasserzusätze als d-Mannose oder als d-Ribose, so ließen die Transplantate ein Nachlassen ihres Wachstums erkennen. Die Überlebensrate der Tiere stieg an. GRIDLEY und Mitarbeiter (1983) befaßten sich mit den Auswirkungen zweier isokalorischer Diäten, die jedoch unterschiedliche Zuckerarten als Energieträger aufwiesen, auf die Inzidenz spontaner Mammatumoren bei Mäuseweibchen. Dabei fand sich unter den mit einer saccharosehaltigen Diät ernährten Mäusen eine deutlich höhere Spontanumorrates als bei solchen Tieren, die eine dextrosehaltige Diät bekamen. Die unterschiedliche Spontanumorrates hatte naturgemäß auch Auswirkungen auf die mittlere Lebenserwartung.

Bislang sind die Kenntnisse über die Bedeutung der generellen Energiezufuhr für das Tumorgeschehen noch lückenhaft und unzureichend (WYNDER, 1976). Dabei liegen erste Untersuchungen lange zurück. Schon 1909 sahen MORESCHI und fast zur gleichen Zeit ROOS (1911; 1914) in ihren Experimenten, daß eine Einschränkung der Energiezufuhr über die Nahrung gewöhnlich zu einem Rückgang im Tumor-

wachstum führt. In der Folgezeit trafen etliche Untersucher (WHITE, 1961, WIERNIK, 1970; CIOLI & SILVESTRINI, 1971; PETERS & POOS, 1980, KLEIN et al., 1981; u.a.) die gleiche Feststellung.

Im Gegensatz dazu führte bei passagierten Rattenhepatomen eine Steigerung des Energiegehaltes der Rattendiät zu einer Erhöhung der Mitoserate (CAMERON & PAVLAT, 1976). Dies hatte schnelleres Tumorstadium, aber auch die Ausbildung größerer nekrotischer Bereiche zur Folge.

ROSS und BRASS (1965) fanden bei Untersuchungen an männlichen Ratten enge Zusammenhänge zwischen deren Gesamtkalorienaufnahme und der Tumorfrequenz. Unabhängig davon bestanden übrigens auch Zusammenhänge zwischen den Körpergewichten erwachsener Tiere und dem Auftreten von Spontan-tumoren. In späteren Untersuchungen (ROSS & BRASS, 1971) konnten die gleichen Autoren dann zeigen, daß sich vor allem eine Beschränkung der Energiezufuhr in früher Jugend als sehr wirksam für die Reduktion der Tumorzinzenz erweist. Dies führte zu der Schlußfolgerung, daß die Spontan-tumorstadium in erster Linie von dem über die Nahrung zu beeinflussenden Körpergewicht abhängt.

CHENEY und Mitarbeiter (1983) untersuchten die Auswirkungen einer in verschiedenen Lebensabschnitten vorgenommenen Einschränkung der Energiezufuhr auf die Häufigkeit

des Auftretens von Tumoren, die allgemeine Lebenserwartung tumortragender weiblicher Mäuse und auf die Funktion ihres Immunsystems. Sie bestätigten die Befunde von ROSS und BRASS (1965; 1971), daß eine Nahrungsrestriktion in jedem Alter die Lebenserwartung erhöht, während die Auswirkungen auf die Tumorzinzidenz mit dem Alter zum Zeitpunkt der Restriktion variieren. CHENEY und Mitarbeiter (1983) bringen einen neuen Gesichtspunkt in der Beurteilung der tumorabhängigen Lebenserwartung ein. Sie korrelieren die unter Mangeler-nährung zu beobachtende Verlängerung der Lebenserwartung nicht mehr direkt mit dem Alter, sondern mit der unter Mangeler-nährung länger erhalten bleibenden thymusabhängigen Immunität.

Gewöhnlich hat man versucht, eine Reduktion der Energieaufnahme durch limitierte, rationierte Fütterung einer Normaldiät (ROSS & BRASS, 1965; 1971; CHENEY et al., 1983) oder aber durch die Verdünnung einer Normaldiät mit nicht verwertbaren Füllsubstanzen (MORRISON, 1971; 1972; 1973; 1976; u.a.) zu erreichen. Dabei wurde in einigen Fällen auch auf ergänzende Vitamin- und Mineralstoffversorgung gesehen (CHENEY et al., 1983). Bei derartigen Versuchsanordnungen waren die Tiere jedoch sowohl hinsichtlich ihres Fett- als auch ihres Eiweißbedarfs unterversorgt.

Untersuchungen, in denen man eine Verringerung der

Energiezufuhr über eine Kohlenhydratunterversorgung bei gleichzeitig ausreichender Zufuhr von allen essentiellen Nahrungskomponenten zu erreichen versuchte, finden sich vor allem bei Arbeiten an Zellkulturen. Sinkt die Kohlenhydratkonzentration im Medium unter bestimmte Schwellenwerte, zeigen maligne Zellen in Kultur starke Verluste an ATP und gehen zugrunde (LIVE & KAMINSKAS, 1975; FERRERO et al., 1977; DEMETRAKOPOULOS & AMOS, 1979).

Von allen mir über die Literatur erreichbaren Autoren hat bislang nur einer im Tierversuch eine Diät eingesetzt, die einerseits im Energiegehalt deutlich reduziert war, andererseits sämtlichen anderen nutritiven Bedürfnissen der Versuchstiere Rechnung trug (DEMETRAKOPOULOS & BRENNAN, 1982). Sie boten diese, in der die ursprünglichen Energieträger, die Kohlenhydrate, durch unverdauliche Bestandteile ersetzt waren, den Tieren ad libitum. Sie untersuchten bei lymphomtragenden Mäusen die Überlebenszeit. Dabei ergaben sich keine Unterschiede zwischen hypokalorisch ernährten Tieren und entsprechenden Kontrollen.

Eine Erhöhung des Energiegehalts der Nahrung bewirkte bei passagierten Rattenhepatomen eine Steigerung der Mito-serate. Dies hatte schnelleres Tumorstadium, aber auch die Ausbildung größerer nekrotischer Bereiche im Tumorgewebe zur Folge (CAMERON & PAVLAT, 1976).

Nach WHITE (1961) hat eine Einschränkung der Energiezufuhr generell eine Verminderung des Tumorwachstums zur Folge. Er beobachtete gelegentlich auch einmal Malignome, die weitgehend unabhängig von der Energiezufuhr wuchsen. Eine Steigerung des Tumorwachstums hält er jedoch für unmöglich. Dem stehen Befunde von KLEIN et al. (1981) an Rattentumoren gegenüber. Zwar sahen auch diese, daß eine Mangelversorgung gewöhnlich einen Rückgang im Tumorwachstum zur Folge hat, doch vermag der Mangel in Ausnahmefällen auch einmal eine Wachstumssteigerung zu bewirken. KLEIN berichtete daneben von Einzelfällen, in denen eine hyperkalorische Ernährung zu einer Retardierung des Tumorwachstums führte.

Am menschlichen Tumor im Patienten lassen sich aus ethischen Gründen keine Versuche durchführen. Zufällige Beobachtungen am Patienten sind wegen der fehlenden Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Bedingungen wenig aufschlußreich. Geeigneter sind gut geplante und exakt durchgeführte Versuche an Tumormodellen im Tier. Sie lassen eine Reihe von wichtigen Rückschlüssen auch auf das Verhalten menschlicher Tumore zu. Bei den bisher überwiegend untersuchten tierischen Tumoren erhebt sich jedoch immer wieder die Frage, wieweit sie in ihren Eigenschaften mit menschlichen identisch sind und wieweit die Ergebnisse übertragbar sind. Heterotransplantate auf Tiere waren über lange Zeit wegen der nicht oder nur

schlecht beherrschbaren Abstoßungsreaktionen gegenüber Fremdtransplantaten nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich. Die Situation änderte sich mit dem Auffinden thymusaplastischer Ratten- und Mausmutanten. Diese zeigen aufgrund ihres Immundefektes keine Abstoßung von Fremdgewebe. Daher können neben Geweben anderer Herkunft auch menschliche Tumore auf sie transplantiert und passagiert werden. Das Modell der menschlichen Malignome auf thymusaplastischen Mäusen hat sich in der onkologischen Forschung ob seiner vielseitigen Möglichkeiten schnell durchgesetzt und ist mittlerweile weit verbreitet. Im Detail wird hierauf unten näher eingegangen (II.2).

Neben zahlreichen Arbeiten zur Chemo- und Hormontherapie gibt es mittlerweile auch einige Untersuchungen über die Wechselwirkungen zwischen Tumor und Ernährung anhand dieses Modells. Besonders intensiv wurde daran von der Arbeitsgruppe geforscht, in der auch die vorliegende Untersuchung entstand. Es interessierten die Einflüsse verschiedener Nahrungsfaktoren auf das Wachstum menschlicher Tumore in thymusaplastischen Nacktmäusen. Beim Vergleich von Diäten unterschiedlichen Eiweißgehaltes (FORTMEYER, 1982; FORTMEYER et al., 1982) z.B. zeigte sich bei einem der untersuchten Tumore, einem Blasensarkom, daß unter einer Diät mit um die Hälfte reduziertem Eiweißgehalt die Überlebenszeiten tumorbesetzter Nacktmäuse deut-

lich geringer wurden.

Besonderes Interesse fanden bislang die Vitamine des B-Komplexes. Ein nicht unwesentlicher Teil der menschlichen Mammakarzinome wird im Wachstum stark vom Angebot an Vitamin B₆ beeinflusst. Unter parenteralen Gaben eines B-Komplexes wuchsen solche Mammakarzinome beschleunigt (FORTMEYER, 1982; FORTMEYER et al., 1982). Andererseits war ihr Wachstum dann deutlich verringert, wenn die tumortragenden Mäuse eine ausgeprägte B₆-Mangeldiät bekamen (TIMM & FORTMEYER, 1983). Nach HELSON (1982) vermag das Vitamin B₆ das Wachstum menschlicher Neuro- und Retinoblastome auf Nacktmäusen zu stimulieren.

Mit dem Modell der menschlichen Tumore auf thymusaplastischen Nacktmäusen wies die gleiche Arbeitsgruppe (FORTMEYER, 1982; FORTMEYER et al., 1982) darüberhinaus z.T. starke Abhängigkeiten menschlichen Tumorgewebes von der Energiebilanz des Tumorträgers nach. Von drei untersuchten Tumoren zeigte einer, ein Mammakarzinom, mit einer auf ein Drittel verminderten Angehrate die ausgeprägteste Reaktion auf eine defizitäre Energiebilanz der tumortragenden Organismen. Später kam es dann bei diesem Tumor, wie auch bei zwei gleichfalls untersuchten Blasenkarzinomen, zu einer ausgeprägten Verminderung des Tumorstwachstums. Die Befunde sind mit den hier vorgelegten uneingeschränkt vergleichbar, denn es kam neben den gleichen

Arbeitsmethoden auch dieselbe hypokalorische Diät, ALTROMIN C 1059, zum Einsatz.

GIOVANELLA und SHEPHARD (1982) führten Versuche mit ähnlicher Zielsetzung durch, wählten jedoch einen anderen Weg. Sie reduzierten dazu die den Tieren zur Verfügung stehende Futtermenge. Die tumorbesetzten Nacktmäuse erhielten von ihrer Diät jeweils 8, 6, 4 oder nur 2 g pro Tag. Eine zusätzliche Vitaminversorgung war allerdings gewährleistet. Die verminderte Energiezufuhr wurde also mit einem gleichzeitigen Fett- und Eiweißmangel erkauft. Das Ergebnis der Versuche war ein verringertes Tumorstadium bei reduziertem Nahrungsvolumen. Davon betroffen waren sämtliche vier untersuchten Tumore. Allerdings war das Ausmaß, in dem das Tumorstadium auf die verminderte Nahrungszufuhr reagierte, verschieden groß. Inwieweit die Reduzierung des Tumorstadiums jeweils allein auf die verminderte Energiezufuhr zurückzuführen ist oder auf das Fehlen anderer Nahrungskomponenten, läßt die Versuchsanordnung nicht erkennen.

11.2 Das Nacktmaus-Tumormodell

Bei der Nacktmaus handelt es sich um eine Mutante der Laboratoriumsmaus, die von FLANAGAN (1966) erstmals beschrieben wurde. Ihm fiel die Haarlosigkeit und die kurze Lebenserwartung der Tiere auf. Die Haarlosigkeit erkannte

er als autosomal rezessiv, gab den Mäusen den Namen "nude" und führte auch das Symbol "nu" ein.

Nacktmäuse sind von Geburt an nackt und unterscheiden sich dadurch wesentlich von den bisher bekannten haarlosen Mausmutanten, die ihr Haarkleid erst nach oder mit dem ersten Haarwechsel verlieren. Diese scheinbare Haarlosigkeit ist dadurch bedingt, daß die Haare nahe der Hautoberfläche aufgrund einer anomalen Keratinisierung des Schaftes abbrechen (FLANAGAN, 1966; RIGDON & PACKCHANIAN, 1974).

Die wichtigste Eigenschaft der Nacktmaus, nämlich die Thymusaplasie bei homozygoten Tieren, wurde erst 1968 von PANTELOURIS festgestellt. Mit ihr verbunden ist das Fehlen der spezifischen, antigenreaktiven T-Lymphozyten und damit das Fehlen einer zellgebundenen Immunität. Die nu/nu-Maus weist zwar "prethymic cells" auf, aber aufgrund der Thymusaplasie kommt es nicht zur abschließenden Prägung der T-Lymphozyten (LOOR & ROELANTS, 1975; SATO et al., 1976; u.a.).

Aus diesem Grunde erlangte die Nacktmaus besondere Bedeutung als Forschungsmodell der Onkologen, da dadurch die Heterotransplantation von Tumoren ohne Abstoßungsreaktion ermöglicht wurde und zusätzlich belastende immunsuppressive Maßnahmen wie Ganzkörperbestrahlung, Cortison- oder

Antilymphozytenserumbehandlung entfallen konnten.

Der Schwerpunkt der Arbeiten mit dieser Mutante liegt dabei ohne Zweifel auf dem Gebiet der Krebsforschung. Aber auch andere Arbeitsrichtungen nutzten die Möglichkeit der Heterotransplantation auf thymusaplastische Nacktmäuse. So wurden z.B. für die Endokrinologen erstmals Untersuchungen und Forschungsarbeiten am menschlichen Endokrinium möglich (FORTMEYER et al., 1977; USADEL et al., 1977).

Die beiden wichtigsten Eigenschaften der Nacktmaus, Thymusaplasie und Nacktheit, werden von nur einem Allel bestimmt (FORTMEYER, 1981), den Mendel'schen Vererbungsgesetzen entsprechend weitergegeben und rezessiv vererbt. So treten die Merkmale nur bei homozygoten Tieren in Erscheinung und nur diese eignen sich also zum Besatz mit Fremdtransplantaten.

Wichtige physiologische Besonderheiten homozygoter Nacktmäuse stellen unter anderem ihr Grundumsatz und ihre Körpertemperatur dar. Schon die behaarte Laboratoriumsmaus ist aufgrund der ungünstigen Oberflächen/Volumen-Relation eigentlich kein echter Warmblüter mehr, sondern zeigt vor allem in ihrer Jugend poikilothermes Verhalten (BERNSTEIN, 1966). Es bestehen gewisse Zusammenhänge zwischen Umgebungs- und Körpertemperatur. Homozygote Nacktmäuse haben aufgrund ihres Behaarungsdefektes einen deutlich höheren

Energieverlust über die Haut. Stoffwechseluntersuchungen von FLISCH (nach PANTELOURIS & LINTERN-MOORE, 1978) bestätigten ihren beträchtlich höheren Grundumsatz. Ein Senken der Umgebungstemperatur führte zu einer Erhöhung der Stoffwechselrate. Der Unterschied zu heterozygoten Wurfgeschwistern war dabei umso deutlicher, je niedriger die Raumtemperatur lag. FORTMEYER (1981) ermittelte bei 8 Wochen alten nu/nu-Weibchen mit im Mittel $37,3^{\circ}\text{C}$ einen signifikant niedrigeren rektal gemessenen Körpertemperaturwert als bei gleichalten heterozygoten Weibchen mit $38,7^{\circ}\text{C}$. Die Raumtemperatur bei dieser Untersuchung betrug 25°C .

Man müßte nun annehmen, daß Nacktmäuse ihren höheren Energiebedarf durch die Aufnahme größerer Nahrungsmengen kompensieren. Nach Untersuchungen von RYGAARD und FRIIS (1974) tun sie dies aber nicht. Bei Fütterung einer normalen Diät unterschieden sie sich, trotz ihres hohen Grundumsatzes, in der Futteraufnahme nicht von heterozygoten Wurfgeschwistern.

Aufgrund dieser physiologischen Besonderheiten und ihrer erhöhten Infektionsanfälligkeit bedürfen die Nacktmäuse spezieller standardisierter Zucht-, Haltungs- und Ernährungsbedingungen. Diese wurden unter anderem von FORTMEYER (1981) und FORTMEYER und BASTERT (1981) ausführlich beschrieben und entsprechen den unter III.2 geschilderten Haltungsbedingungen im Versuch.

Seit der ersten erfolgreichen Transplantation eines menschlichen Tumors auf Nacktmäuse im Jahre 1969 (RYGAARD & POVLSEN) ist das neue Modell für eine Vielzahl von Untersuchungen zur Tumorbilogie und zur Tumorthherapie genutzt worden. Ein Zugang zu wesentlichen Teilen der Literatur ist über die "Bibliography of the Nude Mouse 1966 - 1976" (RYGAARD & POVLSEN, 1977) sowie über die zum Teil in Buchform erschienenen Berichte der stattgefundenen Nacktmaus-Symposia und -workshops möglich.

Das Angehen und Wachstum der Heterotransplantate wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflußt, wie z.B. die Geschlechtshormone der Maus (GIOVANELLA & STEHLIN, 1974; TAGUCHI et al., 1977), ihr Lebensalter (BADER et al., 1981), den Ort der Transplantation (KYRIAZIS & KYRIAZIS, 1980) und vor allem durch die Art und Herkunft des Tumors selbst. So wachsen benigne Tumore bei einer Verpflanzung auf nu/nu-Mäuse nicht an (OHSAWA et al., 1977) und aus Metastasen stammende Tumorproben weisen ein signifikant höheres Angehen auf als solche aus Primärtumoren (FOGH et al., 1981). Die allgemein höchsten Angehraten zeigen Adenokarzinome des Colon und maligne Melanome (TAGUCHI et al., 1977; u.a.); die niedrigsten Angehraten treten bei lymphoreticulären und leukämischen Tumoren auf (SHARKEY et al., 1978).

Angegangene Tumortransplantate zeigen mit ihren jeweiligen

Originaltumoren hinsichtlich vieler Charakteristika weitgehende Übereinstimmungen. Auch in erfolgreich auf Dauer passagierten Tumoren bleiben die ursprünglichen, fundamentalen Eigenschaften des Tumorgewebes, ungeachtet der Zahl von Passagen, erhalten (BASTERT, 1977; u.a.). Die Übereinstimmungen betreffen die Histopathologie, Chromosomenbestand, Latenzzeiten, Wachstumsgeschwindigkeiten und funktionelle Aktivitäten (FORTMEYER, 1981).

Lediglich die Mitoserate liegt im Transplantat generell höher als im Originaltumor (SHARKEY & BAINES-GREBNER, 1981). Ursprünglich invasiv wachsende Tumore verlieren auf der Nacktmaus diese Eigenschaft (TAGUCHI et al., 1977; u.a.). Sie wachsen hier, von einer Stromakapsel umgeben, meist expansiv. So dringen subkutan gesetzte Transplantate, selbst bei Erreichen beachtlicher Größen, fast nie in die Gewebsunterlagen ein (FORTMEYER, 1981).

III. MATERIAL UND METHODEN

III.1 Tiermaterial

Bei den als Empfänger der Tumortransplantate eingesetzten Mäusen handelt es sich ausschließlich um homozygote Träger der Mutante "nu". Sie gehören dem Auszuchtstamm NMRI an, sind also NMRI-nu/nu. Die Tiere stammen aus der hauseigenen Zucht der Tierversuchsanlage des Klinikums der J.W. Goethe-Universität in Frankfurt/Main. Die Zucht erfolgt unter Haltungsbedingungen, die denen im Versuch (siehe III.2) weitgehend identisch sind. Die Jungtiere werden um den 17. Lebenstag abgesetzt und verbleiben in der Vorrathaltung, bis sie im Alter zwischen 4 und 8 Wochen zum Versuch herangezogen werden.

III.2 Haltungsbedingungen

Die in den Untersuchungen verwendeten Tiere werden in offenen Tierräumen untergebracht, dort jedoch unter dem Schutz von Luftstromisolatoren (ALTROMIN Lage/Lippe). Ihre Haltung erfolgt in Makrolon^(R)-Käfigen Typ 2. Jeder Käfig ist mit 6 bis 8 mit Ohrmarken markierten Tieren besetzt. Die Zuordnung zu den Kontroll- und Mangeldiätgruppen erfolgt nach statistischer Zufallsverteilung.

Jedes der Versuchskollektive besteht aus Tieren gleichen Alters. Der Altersunterschied beträgt höchstens 5 Tage, da bekannt ist, daß die Wachstumsgeschwindigkeit der transplantierten Tumore im hohen Maße vom Alter der Empfängertiere abhängig ist (BADER et al., 1981).

Als Käfigeinstreu dient entstaubtes Weichholzgranulat (ALTROMIN^(R)).

Die Temperatur der Tierräume wird auf $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ geregelt. Die relative Luftfeuchte liegt stets über 65 %. Die Hell-Dunkel-Phasen betragen 12 : 12 Stunden. Durch die Unterbringung in den Luftstromisolatoren ist die Beleuchtungsintensität in sämtlichen Versuchskäfigen im Bereich bis zu 60 Lux.

Das über Tränkflaschen in den Deckelraufen gegebene Wasser steht den Tieren ad libitum zur Verfügung. Zur Dekontamination und Infektionsprophylaxe ist es auf einen pH von 2,5 eingestellt und enthält verschiedene Zusätze (FORTMEYER & BASTERT, 1981; FORTMEYER, 1981).

Gefüttert wird ad libitum. Lediglich an den Tagen, an denen Blutzuckerbestimmungen durchgeführt werden, stehen die betroffenen Kollektive von morgens 8 Uhr bis zur Blutabnahme am Mittag ohne Futter. In der Zucht- und Aufzuchtphase und in der Vorratshaltung werden die Mäuse mit der

Nacktmaus-Spezialdiät ALTROMIN 1410 tpf (Tab. 1) gefüttert. 4 bis 5 Tage vor dem Besatz mit Tumorgewebe wird dann die Fütterung auf die jeweilige Experimental-diät umgestellt.

III.3 Experimentaldiäten

Die Versuche basieren auf dem Vergleich von jeweils zwei über ihre Nahrung unterschiedlich energiever sorgten Tierkollektiven.

Eines der beiden Nacktmauskollektive erhält jeweils die Kontrolldiät einer Sonderdiätenreihe: ALTROMIN C 1000 (Tab. 2). Diese Diät garantiert die Versorgung der Tiere mit Nährstoffen und mit Energie in den dem artspezifischen Bedarf angepaßten Mengen. Die Diät weist in einem Gramm 13,80 kJ umsetzbare Energie auf. Ihr hohes Maß an Standardisierung läßt sie für nutritive Untersuchungen als besonders geeignet erscheinen.

Das zweite Mauskollektiv erhält jeweils eine Energiemangeldiät der Reihe: ALTROMIN C 1059 (Tab. 3). Auch sie gewährleistet durch ihre Zusammensetzung eine dem Bedarf entsprechende Versorgung der Tiere mit Eiweiß, Vitaminen, Fettsäuren und Mineralien. Sie unterscheidet sich von der Diät C 1000 aber durch ihren bedeutend niedrigeren Gehalt an umsetzbarer Energie. Dieser beträgt

Tabelle 1

Inhaltsstoffe der ALTROMIN Standard-Diät 1410 tpf^(R)
(nach Angabe der Hersteller)

Rohnährstoffe *

Rohprotein	25.5
Rohfett	6.0
Rohfaser	3.5
Asche	6.5
Wasser	13.5
N-freie Extraktstoffe	45.0

Umsetzbare Energie:

Kcal/kg	3.400
KJ /kg	14.200

Mineralstoffe *

Calcium	0.9
Phosphor	0.7
Magnesium	0.2
Natrium	0.3

Vitamine ***

Standard-Diät

Vitamin A	25.000	IE
Vitamin D ₃	1.000	IE
Vitamin E	125	mg
Vitamin K ₃	5	mg
Vitamin B ₁	30	mg
Vitamin B ₂	20	mg
Vitamin B ₆	15	mg
Vitamin B ₁₂	40	mcg
Nikotinsäure	60	mg
Pantothensäure	35	mg
Folsäure	3	mg
Biotin	100	mcg
Cholin	1.000	mg
Vitamin C	60	mg

Aminosäuren *

Lysin	1.3
Methionin + Cystin	0.7
Phenylalanin + Tyrosin	1.6
Arginin	1.2
Histidin	0.6
Tryptophan	0.25
Threonin	0.85
Isoleucin	0.95
Leucin	1.9
Valin	1.2

Spurenelemente **

Mangan	35.0
Eisen	220.0
Kupfer	13.0
Zink	50.0
Jod	0.9
Fluor	10.0

Vitamine ***

Standard-Diät (fortified)

Vitamin A	30.000	IE
Vitamin D ₃	1.200	IE
Vitamin E	150	mg
Vitamin K ₃	6	mg
Vitamin B ₁	36	mg
Vitamin B ₂	24	mg
Vitamin B ₆	18	mg
Vitamin B ₁₂	48	mcg
Nikotinsäure	72	mg
Pantothensäure	42	mg
Folsäure	3.5	mg
Biotin	120	mcg
Cholin	1.200	mg
Vitamin C	72	mg

* % in der Diät

** mg in 1 kg Diät

*** Zusatz/kg Diät

Tabelle 2

Inhaltsstoffe der ALTROMIN Sonder-Diät C 1000^(R)

(nach Angabe der Hersteller)

Rohnährstoffe *

Rohprotein	17.5
Rohfett	3.0
Rohfaser	4.0
Asche	8.0
Wasser	12.0
N-freie Extraktstoffe	55.5

Umsetzbare Energie:	
Kcal/kg	3.300.0
KJ /kg	13.800.0

Aminosäuren *

Lysin	1.42
Methionin + Cystin	0.95
Phenylalanin + Tyrosin	1.95
Arginin	0.75
Histidin	0.48
Tryptophan	0.23
Threonin	0.72
Isoleucin	1.00
Leucin	1.70
Valin	1.10

Mineralstoffe *

Calcium	0.95
Phosphor	0.65
Magnesium	0.05
Natrium	0.35
Kalium	0.23

Spurenelemente **

Eisen	170.00
Mangan	90.00
Zink	20.00
Kupfer	5.00
Jod	0.40
Molybdän	0.25
Fluor	3.60
Selen	0.22
Kobalt	0.12

Vitamine ***

Vitamin A	15.000.0	IE
Vitamin D ₃	500.0	IE
Vitamin E	150.0	mg
Vitamin K ₃	10.0	mg
Vitamin B ₁	20.0	mg
Vitamin B ₂	20.0	mg
Vitamin B ₆	15.0	mg
Vitamin B ₁₂	30.0	mcg
Nikotinsäure	50.0	mg
Pantothensäure	50.0	mg
Folsäure	10.0	mg
Biotin	200.0	mcg
Cholin	1.000.0	mg
p-Aminobenzoesäure	100.0	mg
Inosit	100.0	mg
Vitamin C	20.0	mg
DL-Methionin	3.500.0	mg

* % in der Diät

** mg in 1 kg Diät

*** Zusatz/kg Diät

Tabelle 3

Inhaltsstoffe der ALTROMIN Sonder-Diät C 1059^(R)
(nach Angabe der Hersteller)

Rohnährstoffe *

Rohprotein	17.5
Rohfett	3.0
Rohfaser	50.0
Asche	8.0
Wasser	12.0
N-freie Extraktstoffe	9.5
Umsetzbare Energie:	
Kcal/kg	1.450.0
KJ /kg	6.050.0

Aminosäuren *

Lysin	1.42
Methionin + Cystin	0.95
Phenylalanin + Tyrosin	1.95
Arginin	0.75
Histidin	0.48
Tryptophan	0.23
Threonin	0.72
Isoleucin	1.00
Leucin	1.70
Valin	1.10

Mineralstoffe *

Calcium	0.95
Phosphor	0.65
Magnesium	0.05
Natrium	0.35
Kalium	0.23

Vitamine ***

Vitamin A	15.000.0	IE
Vitamin D ₃	500.0	IE
Vitamin E	150.0	mg
Vitamin K ₃	10.0	mg
Vitamin B ₃	20.0	mg
Vitamin B ₁	20.0	mg
Vitamin B ₂	15.0	mg
Vitamin B ₆	30.0	mcg
Vitamin B ₁₂	50.0	mg
Nikotinsäure	50.0	mg
Pantothensäure	50.0	mg
Folsäure	10.0	mg
Biotin	200.0	mcg
Cholin	1.000.0	mg
p-Aminobenzoesäure	100.0	mg
Inosit	100.0	mg
Vitamin C	20.0	mg
DL-Methionin	3.500.0	mg

Spurenelemente **

Eisen	170.00
Mangan	90.00
Zink	20.00
Kupfer	5.00
Jod	0.40
Molybdän	0.25
Fluor	3.60
Selen	0.22
Kobalt	0.12

* % in der Diät

** mg in 1 kg Diät

*** Zusatz/kg Diät

lediglich 6,05 kJ/g, liegt also um mehr als die Hälfte niedriger als der der C 1000.

Im Vergleich der vorgenannten Diäten werden Versuche mit insgesamt fünf verschiedenen menschlichen Tumoren auf Nacktmäusen durchgeführt. Außerdem läuft zur Ermittlung von Grunddaten ein identisch angelegter Versuch an nicht tumorbesetzten Nacktmäusen allen anderen Untersuchungen voran.

In einem weiteren Komplex wird an einem der Mammakarzinome ermittelt, wie sich verschiedene Zwischenstufen der Energieverarmung der Diät auf das Tumorwachstum auswirken. Zu dem oben geschilderten Vergleich der Fütterung von C 1000 und C 1059 treten weitere Tierkollektive, die geringgradiger energieverarmte Diäten gefüttert bekommen. Es ist dies eine Mischung der beiden Diäten C 1000 und C 1059 zu gleichen Teilen (im folgenden als $M_{1:1}$ bezeichnet) mit einem rechnerischen Gehalt an umsetzbarer Energie von 9,95 kJ/g und eine solche im Mischungsverhältnis 1 : 2 (im folgenden als $M_{1:2}$ bezeichnet) mit einem Gehalt von 8,65 kJ/g. Ihnen werden jeweils mit C 1000 gefütterte Nacktmausgruppen als Kontrollen gegenübergestellt. So können die Auswirkungen eines stufenweisen Absenkens des Energiegehaltes der Nahrung ermittelt werden.

III.4 Transplantationsmaterial

Insgesamt werden fünf verschiedene menschliche Malignome untersucht, die bereits über zahlreiche Passagen auf Nacktmäusen geführt wurden. Sie hatten alle eine weitgehende Konstanz ihrer Eigenschaften gezeigt. Die fünf Tumore stammen aus dem Krankengut des Zentrums der Frauenheilkunde und Geburtshilfe bzw. des Zentrums der Chirurgie/Abteilung für Urologie des Klinikums der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main.

Das Geschlecht der ursprünglichen menschlichen Tumorträger wurde in allen durchgeführten Mauspassagen berücksichtigt. Stammt das Tumormaterial von einem männlichen Patienten, wird auf Mäuseböcke transplantiert. Kam es von Patientinnen, werden weibliche Tiere damit besetzt.

In den Untersuchungen werden die folgenden Tumore eingesetzt:

III.4.1 Vorversuch: nicht tumorbesetzte Tiere

III.4.2.1 Blasensarkom N.N. in der 40. Tierpassage

Patient: männlich

III.4.2.2 Mammakarzinom S.T. in der 39. Tierpassage

Patient: weiblich

Patientenhistologie: multizentrisch auftretendes, teils solide, teils szirrhös wachsendes Mammakarzinom, rezeptornegativ

III.4.2.3 Mammakarzinom J.E. in der 12. Tierpassage

Patient: weiblich

Patientenhistologie: weitgehend entdifferenziertes, solides Mammakarzinom (vermutlich von einem intraductalen Karzinom ausgehend) mit ausgedehnten axillären Lymphknotenmetastasen, rezeptornegativ

III.4.2.4 Verhornendes Blasenkarzinom N.N. in der 17. Tierpassage

Patient: männlich

III.4.3 Mammakarzinom C.H. in den 33., 34. und 35. Tierpassagen

Patient: weiblich

Patientenhistologie: Karzinommetastase eines medullär wachsenden Mammakarzinoms aus der rechten Axilla, rezeptornegativ

III.5 Transplantationstechnik

Direkt nach der Entnahme wird das Tumortransplantat in physiologischer NaCl-Lösung in kleine, flache Scheibchen zerlegt, wobei darauf geachtet wird, daß kein zentralnekrotisches Tumormaterial für den sofort folgenden Besatz des Tierkollektivs verwendet wird. Die Implantation erfolgt unter Ethernarkose beidseits in die Subkutis der seitlichen Brustwand (BASTERT, 1977). Hierzu wird die Haut durch einen kleinen Scherenschnitt eröffnet und das

Tumorgewebe in eine kleine mit Schere oder Pinzette gebildete Tasche eingeschoben. Der Wundverschluß erfolgt durch Klammern, die am 4. Tag p.t. wieder entfernt werden. Zur allgemeinen Infektionsprophylaxe werden den Tieren sofort nach der Transplantation 25 mg CLAFORAN^(R) (Hoechst) subkutan injiziert.

III.6 Datenerhebung

III.6.1 Serumglukose

Das zur Bestimmung der Glukosewerte benötigte Blut wird mit 20 µl-Kapillaren aus dem retrobulbären Venenplexus entnommen, da diese Technik nach KLINGER et al. (1965) die konstantesten Ergebnisse liefert. Die Blutentnahme erfolgt in gewöhnlich wöchentlichen Abständen jeweils um die gleiche Zeit (12.00-13.00 Uhr) im klimatisierten Tierraum und möglichst ohne die Tiere zu erregen, ruhig und zügig. So sollen streßbedingte oder durch nicht standardisierte Umweltbedingungen hervorgerufene Schwankungen der Blutglukosewerte verhindert werden (GÄRTNER & BÖTTNER, 1980; KLINGER et al., 1965). Zur enzymatischen Bestimmung im HämolySAT dient die Hexokinase-Methode mit Testkombinationen der Fa. Boehringer/Mannheim. Die Messungen im EPPENDORF-Fotometer erfolgen bei 365 nm.

III.6.2 Rektaltemperatur

Die Temperatur wird im Anschluß an die zur Ermittlung der Glukosewerte durchgeführte Blutentnahme bestimmt. Dazu wird das elektronische Temperaturmeßgerät TECHNO-TERM 1500 der Firma Testoterm KG benutzt. Der Temperaturfühler wird vor dem rektalen Einführen mit AQUASONIC-Gel^(R) (Parker) gleitfähig gemacht und die Messung über zwei Minuten durchgeführt.

III.6.3 Körpergewichte

Die Ermittlung der Körpergewichte erfolgt ebenfalls in meist wöchentlichen Abständen jeweils um die gleiche Zeit (12.00-13.00 Uhr) mit einer SARTORIUS-Präzisions-Schnellwaage 2113.

III.6.4 Futterverbrauch

Der Futterverbrauch wird in zweitägigen Abständen aus der Differenz zwischen Einwaage und Rückwaage pro Käfig ermittelt und daraus der durchschnittliche tägliche Futterverbrauch je Tier errechnet. Für die grafische Darstellung wird daraus ein Wochenmittelwert berechnet.

III.6.5 Tumorwachstum

Die Größenzunahme der Transplantate wird normalerweise

durch wöchentliche Bestimmung der vom Tumor bedeckten Fläche verfolgt. Beim Mammakarzinom C.H. erfolgen bei der mit C 1059 ernährten und bei der Kontrollgruppe Zwischenmessungen nach jeweils 4 Tagen. Dazu werden jeweils der größte sowie der im rechten Winkel auf diesem stehende Durchmesser der Tumore gemessen und anschließend mit der Ellipsenformel $r_1 \times r_2 \times \pi$ die angenäherte Tumorgrundfläche errechnet (FORTMEYER, 1981).

III.6.6 Tumorgewichte

Diese werden bei Versuchsende nach Tötung der Tiere und Herauslösen der Transplantate aus der sie umgebenden Stromakapsel bestimmt.

III.7 Statistische Methoden und Auswertung

Die Ergebnisse der Serumglukose- und der Rektaltemperaturmessungen werden tabellarisch, die der übrigen Parameter grafisch dargestellt.

Zur Beurteilung der bei der Bestimmung der Tumoraufsitzflächen und des Tumorgewichts erzielten Ergebnisse dient der U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY (SACHS, 1978).

IV. ERGEBNISSE

Eine zusammenfassende Übersicht zu den einzelnen Versuchen, speziell zu den Tierzahlen einschließlich Tierverlusten, zeigt Tabelle 20. Tabelle 21 zeigt den Anteil des Tumorgewichts am Gesamtgewicht der Tiere bei Versuchsende in Prozent.

IV.1 Vorversuch: Nicht tumorbesetzte NMRI-nu/nu unter Fütterung der Diäten C 1000 und C 1059

Männliche Nacktmäuse wurden im Alter von 33 Tagen auf Versuchsdiäten umgestellt. 16 Tiere (2 Käfige) erhielten die Kontrolldiät ALTROMIN C 1000, 16 andere (2 Käfige) wurden mit der hypokalorischen Diät ALTROMIN C 1059 gefüttert. Bis zum 60. Lebenstag wurden die folgenden Parameter verfolgt: Futterverbrauch, Körpergewichte, Rektaltemperatur, Serumglukosewerte und die Überlebensrate.

Es zeigte sich, daß der Futterverbrauch der Kontrollgruppe vom Zeitpunkt der ersten bis zur letzten Wägung kontinuierlich abnahm. Die Mangeldiät wurde zunächst schlecht akzeptiert, dann aber über den Rest der Beobachtungszeit in größerer Menge aufgenommen als die Kontroll-

diät (Abb. 1). Offensichtlich versuchten die Tiere, den verringerten Energiegehalt des Futters durch Mehraufnahme auszugleichen. Dies gelang jedoch nicht, denn über den gesamten Versuchszeitraum lag der Futterverbrauch der mangelernährten Tiere lediglich um 14,2 % höher als jener mit der Kontrolldiät. Damit betrug die Menge der insgesamt aufgenommenen Energie noch nicht einmal die Hälfte dessen, was die andere Gruppe verbraucht hatte (Abb. 1a).

Wenn auch die Differenz der täglich aufgenommenen Futtermenge am Ende des Beobachtungszeitraumes wesentlich größer geworden war und nun 43 % mehr von der Mangeldiät als von der Kontrolldiät aufgenommen wurden, so wurde selbst damit nur etwa zwei Drittel der über die C 1000 aufgenommenen Menge an verwertbarer Energie erreicht (Abb. 1a).

Zu Beginn des Versuches war das Wachstum der Tiere noch im Gange. Ihre Gewichte lagen jeweils um 20 Gramm (Abb. 2). Die Tiere der Kontrolldiät nahmen während der folgenden vier Wochen noch auf nahezu 30 Gramm zu. Die Mäuse unter Mangelernährung hingegen erreichten erst zu Versuchsabschluß wieder ihr Ausgangsgewicht, obwohl ihnen Eiweiß, Vitamine und Mineralstoffe in höherem Maße zur Verfügung standen als der Kontrollgruppe.

Tabelle 4

Vorversuch: Nicht tumorbesetzte Tiere

Rektaltemperatur in °C

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	C 1059		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
11	16	37,6	0,4	- 2,4	16	36,7	0,4
18	16	37,4	0,3	- 4,0	14	35,9	0,9
25	16	37,6	0,4	- 2,1	14	36,8	0,5

Tabelle 5

Vorversuch: Nicht tumorbesetzte Tiere

Serumglukose in mg/100 ml

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	C 1059		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
11	12	141,71	39,95	- 26,6	10	103,98	13,74
18	12	140,14	9,08	- 36,4	12	89,18	22,26
25	12	130,77	14,78	- 18,4	12	106,70	14,62

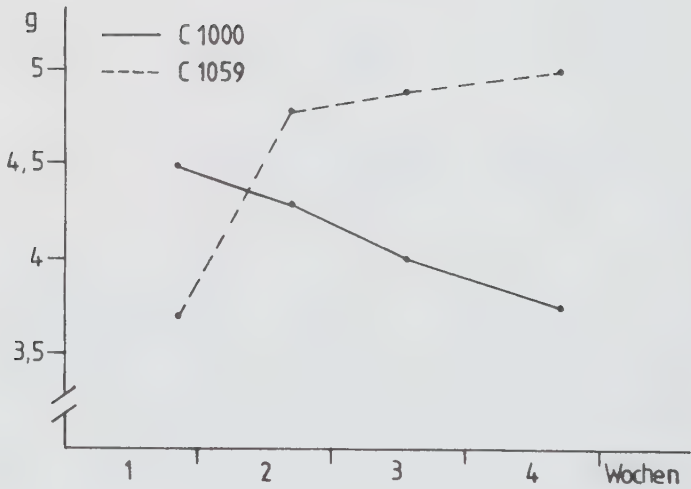


Abb. 1: Vorversuch (IV.1)

Durchschnittlicher täglicher Futtermittelverbrauch
der nicht tumorbesetzten NMRI-nu/nü bei zwei
Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt:
Kontrolldiät C 1000; Mangeldiät C 1059

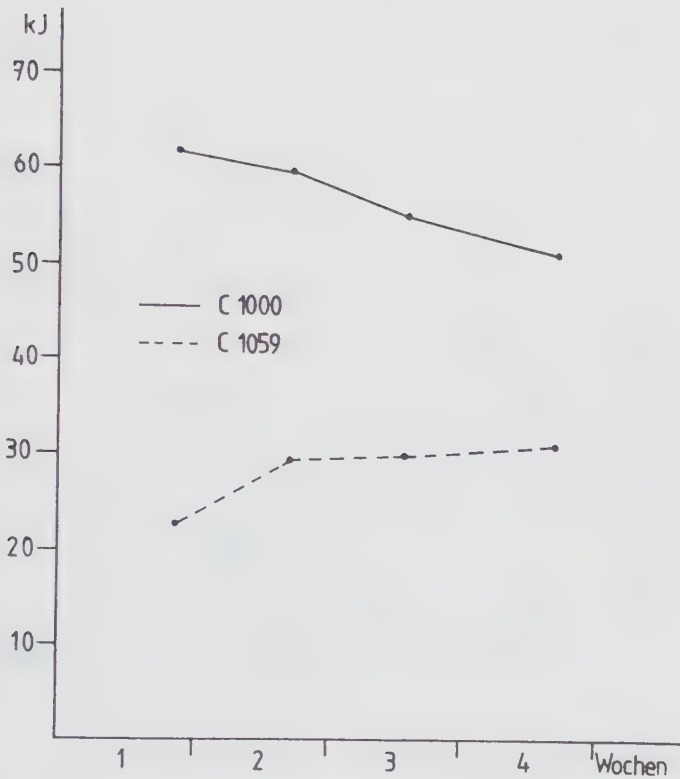


Abb. 1a: Vorversuch (IV.1)

Durchschnittliche tägliche Energieaufnahme der nicht tumorbesetzten NMRI-nu/nu unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt: Kontrolldiät C 1000; Mangel- diät C 1059

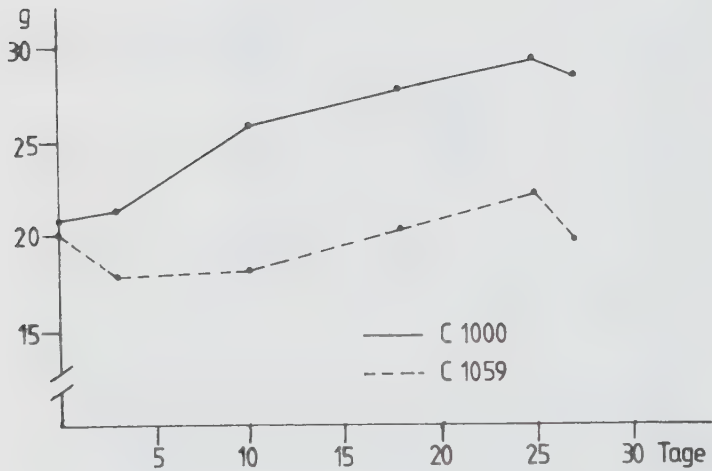


Abb. 2: Vorversuch (IV.1)

Körpergewichte der nicht tumorbesetzten
NMRI-nu/nu unter Fütterung zweier Diäten mit
unterschiedlichem Energiegehalt: Kontrolldiät
C 1000; Mangeldiät C 1059

Ober die gesamte Versuchsdauer blieben Rektaltemperatur und Serumglukosewerte bei den mit der Diät C 1000 gefütterten Mäusen nahezu unverändert (Tab. 4 und 5). Bei den mit der C 1059 gefütterten Tieren hingegen kam es zu deutlichen Veränderungen. Ihre Rektaltemperatur lag im Mittel stets 1 - 1,5⁰C unter der der Kontrollgruppe (Tab. 4). Die Glukose lag bei C 1059 jeweils um 20 - 40 mg/100 ml niedriger als bei C 1000 Fütterung. (Tab. 5). In beiden Fällen wurde am Tag 18 der Fütterung der niedrigste Wert festgestellt. Dieser Zeitpunkt schien auch in anderer Hinsicht kritisch, denn die beiden einzigen Todesfälle im Versuch traten ebenfalls um diesen Termin auf, am Tage 17 und am Tage 18, beide bei den mit der C 1059 gefütterten Mäusen. In der Kontrollgruppe starben keine Tiere.

IV.2 Das Verhalten von auf Nacktmäuse passagierten menschlichen Tumoren unter der Fütterung von C 1000 und C 1059

IV.2.1 Blasensarkom N.N.

Die Untersuchungen erfolgten an männlichen Tieren, die zum Zeitpunkt der Futterumstellung 30 - 35 Tage alt waren. Nach einer Vorfütterung von 5 Tagen mit der entsprechenden Sonderdiät wurden die Mäuseböcke mit dem Blasensarkom (40. Mauspassage) besetzt. 8 Tiere, mit

ALTROMIN C 1000 gefüttert, liefen als Kontrolle. 16 Männchen bildeten die C 1059-Versuchsgruppe.

Bei den Kontrolltieren zeigte sich ab der 2. Woche nach Tumoresatz eine wohl als kompensatorisch zu deutende Mehraufnahme an Futter (Abb. 3). Wie im Vorversuch war auch hier unter der Fütterung der Diät C 1000 keine Veränderung der durchschnittlichen Körpertemperatur festzustellen (Tab. 6). Es kam allerdings zu einer etwas stärkeren Absenkung der Blutzuckerwerte (Tab. 7). Dagegen reagierte die mangelerährte Gruppe speziell zu Versuchsanfang mit einer überaus deutlichen Absenkung des Blutzuckers und mit erniedrigter Körpertemperatur (Tab. 6 und 7). Die mangelerährten Tiere waren offensichtlich auch zu einer tumorkompensatorischen Mehraufnahme an Futter nicht fähig. Ihre Futteraufnahme fiel im Gegenteil ab der 2. Transplantationswoche langsam ab (Abb. 3).

Die Gewichtsentwicklung in beiden Fütterungskollektiven entsprach der in den Vorversuchen festgestellten (Abb. 4). Die Tumordinokulation wirkte sich somit nicht auf die Körpergewichtsentwicklung aus. Auch die Zahl der Todesfälle (Tab. 20) stieg nicht merklich an.

Deutliche Unterschiede zwischen beiden Fütterungsarten ergaben sich in der Tumorentwicklung. Die Angehrte der Transplantate betrug in der Kontrollgruppe 100 %, unter

Tabelle 6

Blasensarkom N.N.

Rektaltemperatur in °C

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	C 1059		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
8	8	36,9	0,4	- 4,1	16	35,4	0,4
20	8	36,9	0,5	- 3,5	15	35,6	0,6
27	8	37,5	0,2	- 2,4	14	36,6	0,7

Tabelle 7

Blasensarkom N.N.

Serumglukose in mg/100 ml

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	C 1059		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
8	7	157,09	45,77	- 44,9	14	86,50	27,08
20	8	111,57	14,80	- 20,1	15	89,20	20,62
27	8	125,62	19,50	- 23,8	14	95,71	14,90

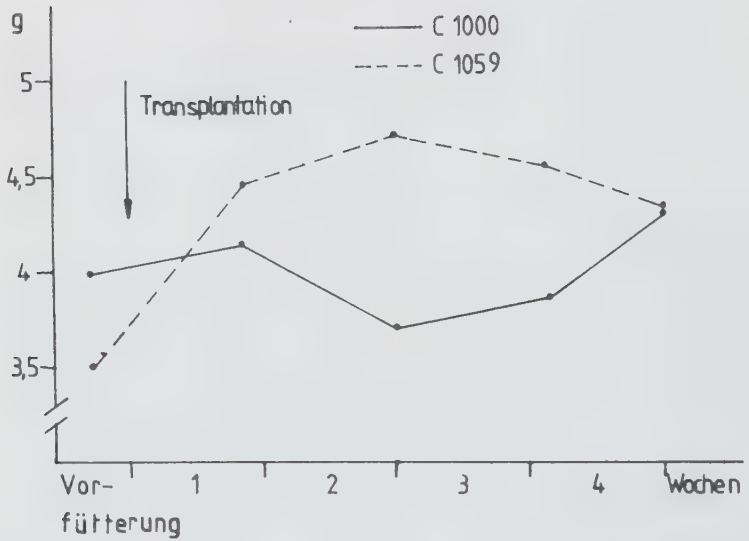


Abb. 3: Blasensarkom N.N. (IV.2.1)

Durchschnittlicher täglicher Futterverbrauch
bei zwei Diäten mit unterschiedlichem Energie-
gehalt; Kontrolldiät C 1000; Mangeldiät C 1059

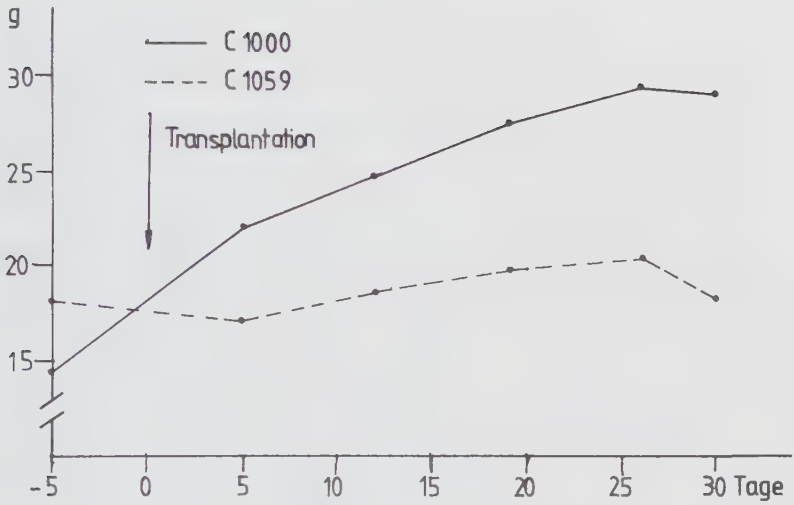


Abb. 4: Blasensarkom N.N. (IV.2.1)

Körpergewichte unter Fütterung zweier Diäten
mit unterschiedlichem Energiegehalt: Kontroll-
diät C 1000; Mangeldiät C 1059

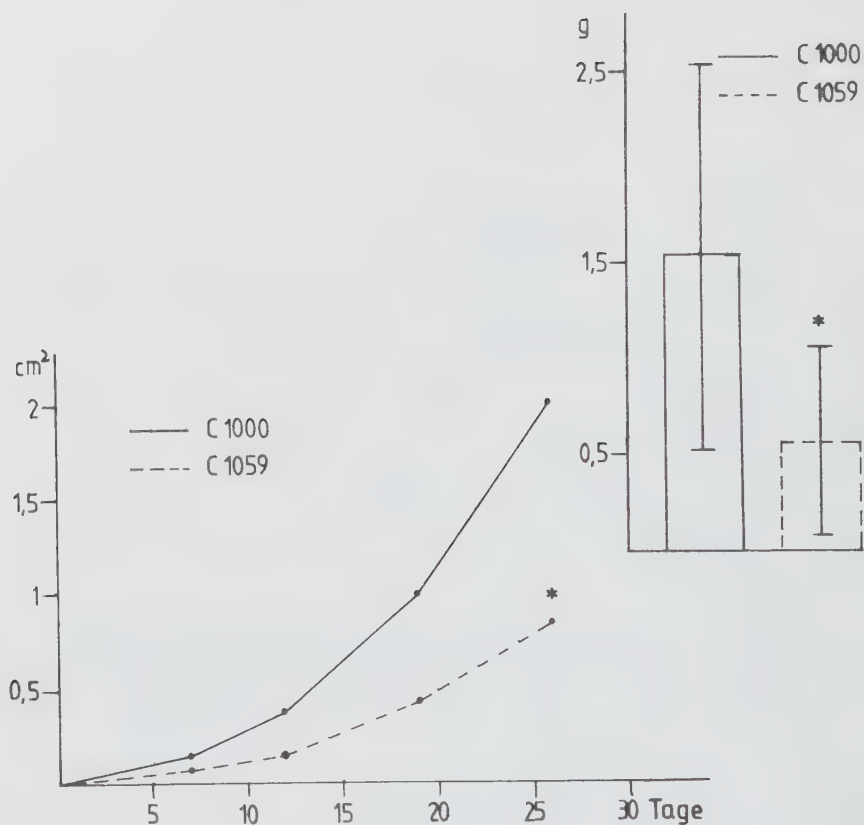


Abb. 5: Blasensarkom N.N. (IV.2.1)

Wachstumsverlauf des Tumors unter Fütterung
und Tumorgewichte (Abb. 5a) am 30. Tag nach
Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem
Energiegehalt: Kontrolldiät C 1000; Mangel-
diät C 1059

* $p < 0,05$

Mangelernährung 96,7 %. Dabei war die Wachstumsgeschwindigkeit unter ungenügender Energiezufuhr von Anfang an drastisch vermindert.

Dies hatte zur Folge, daß die mittleren Tumoraufsitzflächen in der mangelernährten Nacktmausgruppe jeweils weniger als die Hälfte dessen betrugen, was bei den Kontrolltieren gemessen wurde (Abb. 5). Die Differenz war am 26. Tag auf dem 95 %-Niveau signifikant. Die intra vitam erhobenen Befunde wurden durch die nach der Tötung aller Tiere am 30. Tag post transplantationem ermittelten Tumorgewichte bestätigt. Die Tumore auf mangelernährten Tieren wiesen durchschnittlich ein Drittel des Gewichtes auf, das jene auf normal ernährten Kontrollen erreicht hatten (Abb. 5a).

IV.2.2 Mammakarzinom S.T.

Entsprechend dem Tumormaterial wurden für diesen Versuch weibliche Nacktmäuse gewählt. Diese hatten zum Zeitpunkt ihrer Umstellung auf die Sonderdiäten ein Alter von 30 Tagen. Wiederum erhielten 8 der Tiere die Diät ALTRONIM C 1000 und 16 weitere die Diät C 1059. Nach einer Vorfütterung über 5 Tage wurden alle Mäuseweibchen mit dem Mammakarzinom S.T. (29. Mauspassage) besetzt.

Die Kontrollgruppe blieb über die gesamte Versuchsdauer wenig beeinflußt. Körpertemperatur (Tab. 8) und Serumglukosewerte (Tab. 9) entsprachen weitgehend denen der nicht tumorbesetzten Vergleichstiere des Vorversuchs. Die Aufnahme der Diät C 1000 blieb über die gesamte Versuchsdauer nahezu auf gleichem Niveau (Abb. 6). Damit ist eine, wenn auch geringgradige, tumorbedingte kompensatorische Mehraufnahme wahrscheinlich. Nicht tumorbesetzte Nacktmäuse hatten im Vorversuch unter gleichen Versuchsbedingungen einen Rückgang der Futtermengeaufnahme gezeigt. Eine kompensatorische Mehraufnahme ist dagegen für die mit der C 1059 gefütterten Nacktmäuseweibchen auszuschließen. Die von ihnen aufgenommenen Futtermengen (Abb. 6) sanken vor allem zum Versuchsende hin merklich unter diejenigen des Vorversuchs, so daß gegenüber diesem die Differenzen zwischen den beiden Fütterungsgruppen hinsichtlich der Versorgung mit verwertbarer Energie größer wurden. Körpertemperatur und Serumglukose fielen unter C 1059 frühzeitig stark ab und blieben dann auf niedrigerem Niveau (Tab. 8 und 9).

Die Tiere der Kontrollgruppe nahmen von durchschnittlich 15,6 Gramm zu Versuchsbeginn noch auf durchschnittlich 28,7 Gramm zu Versuchsende zu. Die mit der C 1059 gefütterten Nacktmäuse blieben nahezu bei ihrem Ausgangsgewicht stehen (Abb. 7).

Tabelle 8

Mammakarzinom S.T.

Rektaltemperatur in °C

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem
Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	C 1059		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
5	7	37,1	1,0	- 5,4	15	35,1	0,7
20	7	36,7	0,4	- 3,3	14	35,5	0,9
27	6	37,5	0,2	- 4,3	13	35,9	1,1

Tabelle 9

Mammakarzinom S.T.

Serumglukose in mg/100 ml

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem
Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	C 1059		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
5		- *)	- *)		13	116,12	32,80
20	7	123,26	27,38	- 36,7	14	78,02	18,19
27	6	134,02	15,82	- 36,7	13	84,83	10,88

*) wegen eines Analysefehlers nicht zur Verfügung

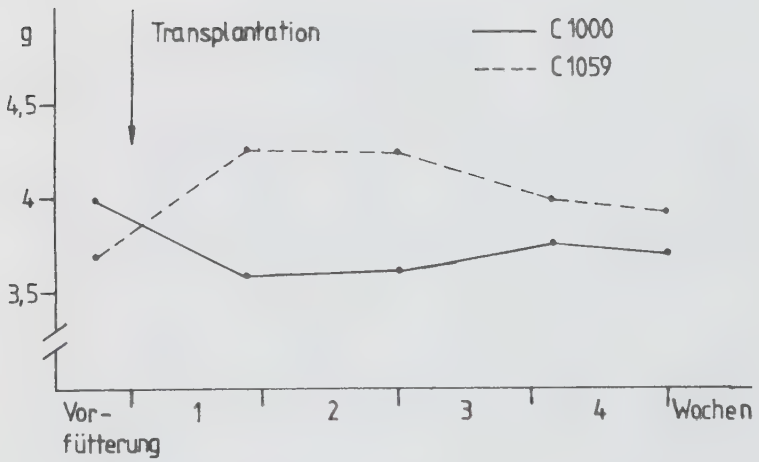


Abb. 6: Mammakarzinom S.T. (IV.2.2)

Durchschnittlicher täglicher Futterverbrauch
bei zwei Diäten mit unterschiedlichem Energie-
gehalt: Kontrolldiät C 1000; Mangeldiät C 1059

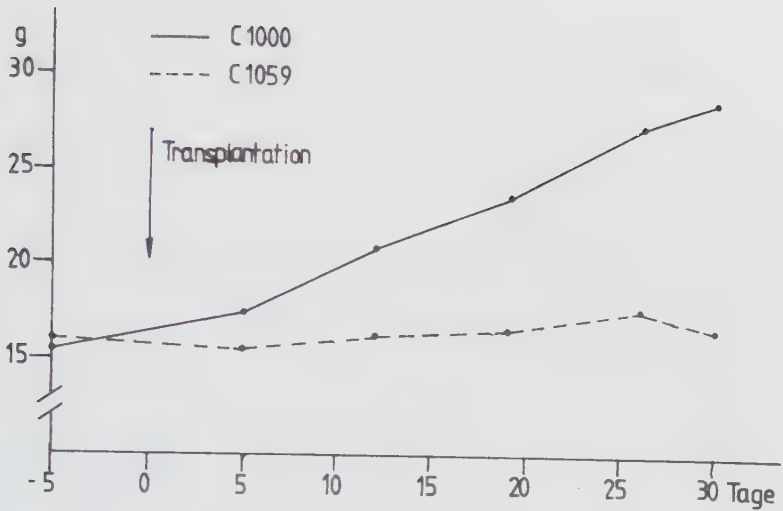


Abb. 7: Mammakarzinom S.T. (IV.2.2)

Körpergewichte unter Fütterung zweier Diäten
mit unterschiedlichem Energiegehalt: Kontroll-
diät C 1000; Mangel diät C 1059

Abb. 8a

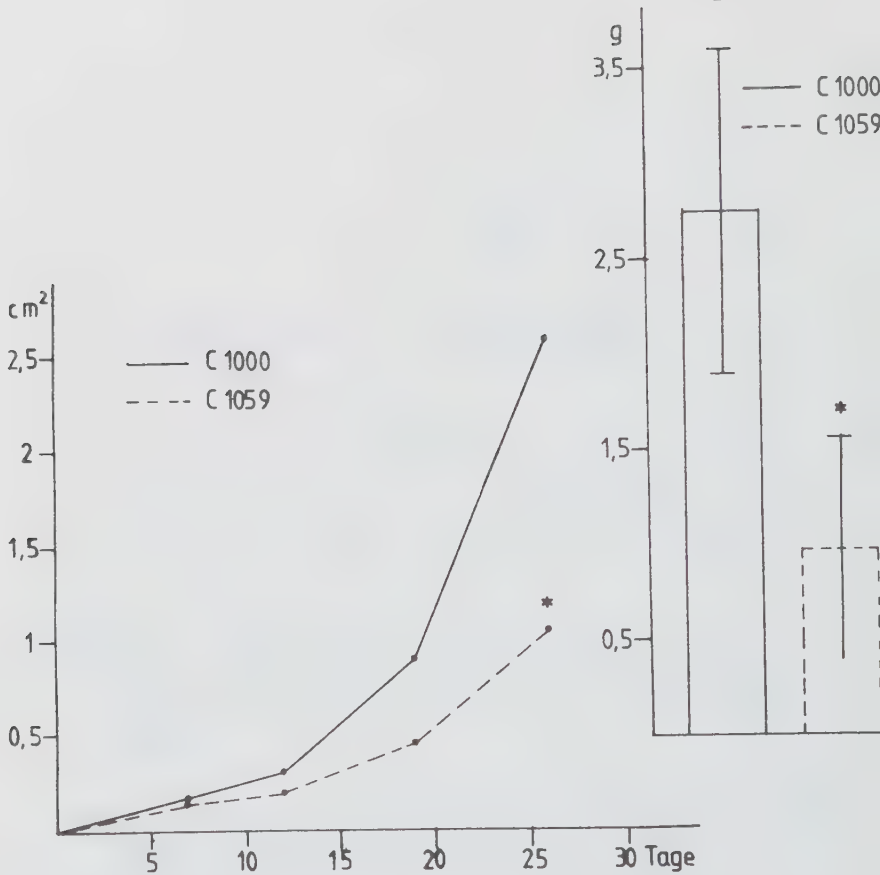


Abb. 8: Mammakarzinom S.T. (IV.2.2)

Wachstumsverlauf des Tumors unter Fütterung und Tumorgewichte (Abb. 8a) am 30. Tag nach Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt: Kontrollidiät C 1000; Mangelidiät C 1059

* $p < 0,05$

Während der Phase der Vorfütterung verwendete eine Maus der Kontrollgruppe, unmittelbar im Anschluß an die Transplantation eines der mangelernährten Tiere. Weitere, in der letzten Woche vor Versuchsende aufgetretene Ausfälle (1 Tier bei C 1000, 3 Tiere bei C 1059) dürften auf die beträchtliche Tumorlast zurückzuführen sein (Tab. 20, Abb. 8a).

Bis auf ein Transplantat in der mangelernährten Gruppe gingen sämtliche 36 gesetzten Transplantate an: allerdings wuchsen sie auf energetisch unterversorgten Nacktmäusen langsamer. Der anfangs geringgradige Unterschied nahm rasch zu, so daß vor Ablauf der 4. Woche die Tumore der Mangelgruppe nur noch etwa 40 % der Aufsitzfläche derjenigen der Kontrolle hatten (Abb. 8). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,05$) wie auch jener der Tumorgewichte bei der Tötung der Tiere 30 Tage post transplantationem (Abb. 8a). Zwischen intra vitam gemessenen Grundflächen und post mortem ermittelten Tumorgewichten bestanden enge Zusammenhänge.

IV.2.3 Mammakarzinom J.E.

Das Tumormaterial wurde bei diesem Versuch wiederum auf weibliche Nacktmäuse transplantiert, die zum Beginn der Vorfütterung zwischen 28 und 30 Tagen alt waren. 8 Tiere erhielten die Diät ALTROMIN C 1000, 16 Tiere bekamen die

Diät C 1059. Nach einer Vorfütterung über 5 Tage wurden die Mäuse mit dem Mammakarzinom J.E. (12. Nacktmauspassage) besetzt.

Die Futteraufnahme (Abb. 9), die Rektaltemperatur (Tab. 10) und die Glukosespiegel (Tab. 11) lagen bei den Tieren der Kontrollgruppe jeweils niedriger als bei den mit der C 1000 gefütterten Mäusen des Vorversuchs, nahmen jedoch im Prinzip den gleichen Verlauf wie bei jenen. Transplantationsbedingte Einflüsse waren nicht erkennbar. Die Mäuse im vorliegenden Versuch waren zu Versuchsbeginn knapp 1 Woche jünger gewesen als jene des Vorversuches. Dies ist auch an niedrigeren Körpergewichten zu Beginn des Versuches zu erkennen. Die mit der C 1000 versorgten Tiere nahmen über den Versuchszeitraum durchschnittlich um etwa 8 Gramm zu (Abb. 10).

Die Mäuse, die mit der Mangeldiät gefüttert worden waren, erzielten über den gleichen Zeitraum lediglich durchschnittliche Zunahmen von 2 Gramm (Abb. 10). Bei ihnen entsprachen die Körpertemperatur (Tab. 10) und die Werte der Serumglukose (Tab. 11) in etwa denen von nicht tumorbesetzten Mäusen unter der gleichen Energiemangelernährung. Dies war sicher Ausdruck der über die gesamte Zeit wesentlich geringeren Aufnahme an verwertbarer Energie. Die Steigerung der Futteraufnahme gegenüber der Kontrolldiät um 19 % bedeutete immer noch eine um die Hälfte geringere Energieversorgung.

Tabelle 10

Mammakarzinom J.E.

Rektaltemperatur in °C

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	C 1059		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
9	7	36,9	0,8	- 1,9	16	36,2	0,6
20	7	36,7	0,4	- 2,2	16	35,9	0,6
27	7	37,3	0,4	- 1,9	16	36,6	0,5

Tabelle 11

Mammakarzinom J.E.

Serumglukose in mg/100 ml

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	C 1059		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
9		- *)	- *)			- *)	- *)
20	7	125,62	7,29	- 31,5	14	95,52	16,44
27	7	125,62	11,69	- 35,6	15	92,61	11,27

*) wegen eines Analysefehlers nicht zur Verfügung

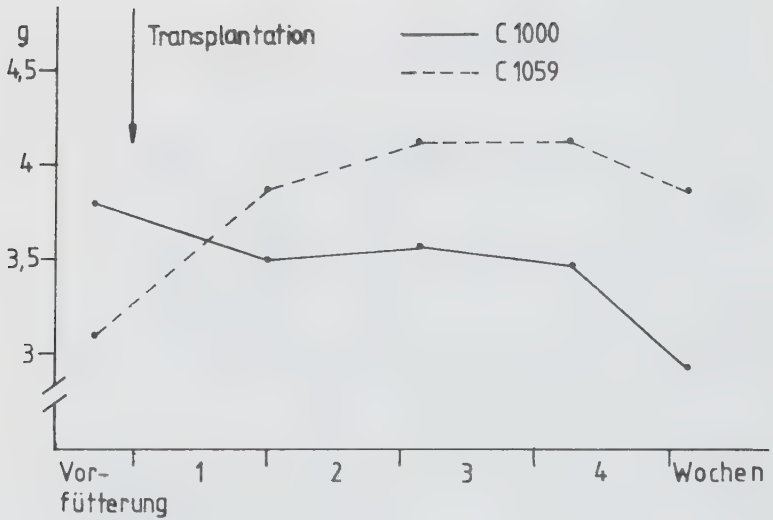


Abb. 9: Mammakarzinom J.E. (IV.2.3)

Durchschnittlicher täglicher Futterverbrauch
bei zwei Diäten mit unterschiedlichem Energie-
gehalt: Kontrolldiät C 1000, Mangeldiät C 1059

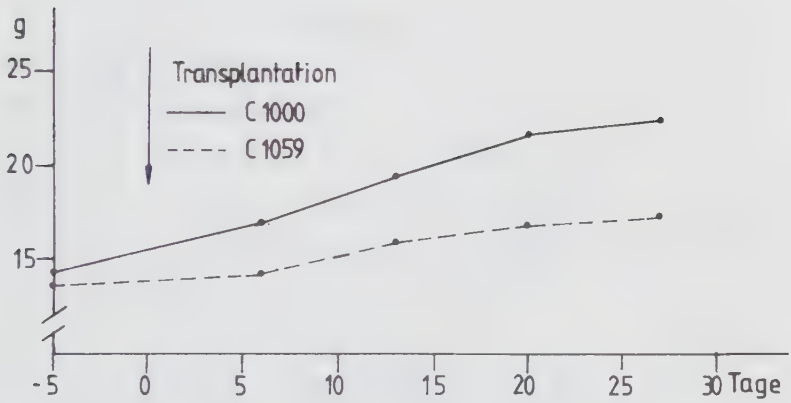


Abb. 10: Mammakarzinom J.E. (IV.2.3)

Körpergewichte unter Fütterung zweier Diäten
mit unterschiedlichem Energiegehalt: Kontroll-
diät C 1000, Mangel diät C 1059

Abb. 11a

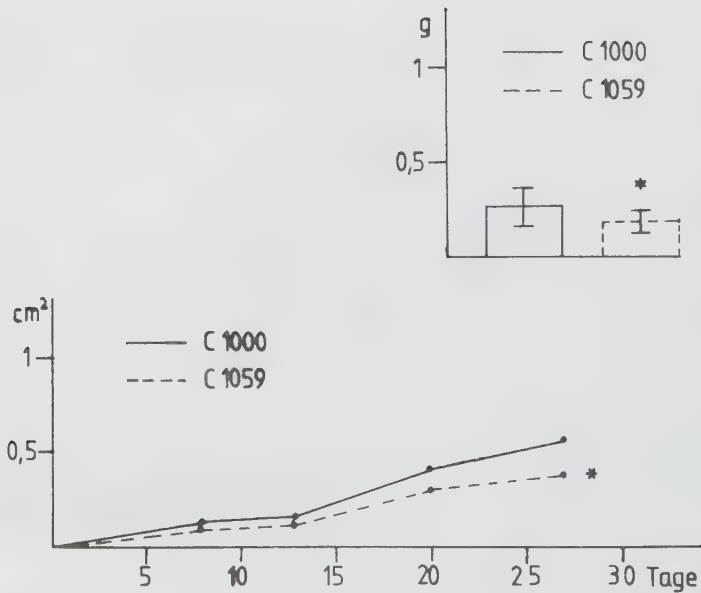


Abb. 11: Mammakarzinom J.E. (IV.2.3.)

Wachstumsverlauf des Tumors unter Fütterung
und Tumorgewichte (Abb.11a) am 30. Tag nach
Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem
Energiegehalt: Kontrolldiät C 1000, Mangel-
diät C 1059

* $p < 0,05$

Bis auf je eines in beiden Versuchsgruppen gingen die Transplantate an. Wie aus früheren Passagen des Tumors bekannt und auch aus Abbildung 11 zu erkennen, handelte es sich um ein langsam wachsendes Malignom. Trotzdem zeigte sich schon in der 3. Woche ein deutlich erkennbarer Unterschied im Tumorwachstum beider Versuchsgruppen. In der letzten Woche war dieser statistisch signifikant ($p < 0,05$). Dies wurde auch durch die nach Versuchsabschluß ermittelten Tumorgewichte bestätigt, die sich auf dem 95 %-Niveau, also signifikant unterschieden. Außer einem Tier der Kontrollgruppe erreichten hier sämtliche Mäuse das Versuchsende am Tag 30 nach Transplantation. Tumorbedingte Ausfälle traten somit nicht auf.

IV.2.4 Verhornendes Blasenkarzinom N.N.

Entsprechend dem Geschlecht des Patienten, von dem das Verhornende Blasenkarzinom ursprünglich stammte, wurden die Untersuchungen an männlichen Nacktmäusen vorgenommen. Diese waren zum Zeitpunkt der Umstellung auf die Experimentaldiäten zwischen 28 und 33 Tagen alt. 8 Tiere, mit ALIROMIN C 1000 gefüttert, bildeten eine Kontrollgruppe. 16 weitere Mäuse erhielten die Energiemangeldiät C 1059.

Nach einer Vorfütterung über 5 Tage erfolgten die Tumortransplantationen (17. Nacktmauspassage). Von den Transplantaten gingen lediglich in der mangelernährten Gruppe

2 von 32 nicht an. Alle anderen zeigten in der Folgezeit Wachstum.

Unter dem Besatz mit diesem Tumor zeigte sich, wie bereits auch in früheren Versuchen mit ihm ermittelt, am Ende der 2. Woche post transplantationem eine spontan einsetzende und ausgeprägte Anorexie (Abb. 12). Die plötzlich nachlassende Futteraufnahme hatte sogar in der Kontrollgruppe ein Sistieren der bis dahin normal verlaufenden Gewichtsentwicklung zur Folge (Abb. 13). Die Blutzuckerwerte (Tab. 13) und die Rektaltemperatur (Tab. 12) in der Kontrollgruppe lagen über die gesamte Versuchsdauer unter denjenigen des Vorversuchs. Die Temperatur war dabei um etwa 1°C erniedrigt. Die Serumglukose zeigte um 20 - 40 mg % geringere Werte.

Daß die offensichtliche Aggressivität dieses Tumors und die durch ihn hervorgerufene Anorexie (Abb. 12) die durch die Fütterung der Sonderdiät C 1059 bedingte Mangel-situation noch verstärken, zeigen sämtliche an diesem Fütterungskollektiv aufgenommenen Parameter. Von Anfang an lagen sowohl der Blutzucker (Tab. 13) als auch die Körpertemperatur (Tab. 12) weit unter denen der C 1059-gefütterten Mäuse aus dem Vorversuch.

Aus dem Vergleich der Werte läßt sich entnehmen, daß der Tumoreinfluß, wie auch schon in der Kontrollgruppe, die

Tabelle 12

Verhornendes Blasenkarzinom N.N.

Rektaltemperatur in °C

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem
Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	C 1059		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
7	8	36,6	0,3	- 2,7	16	35,6	0,4
20	8	36,4	0,7	- 3,6	13	35,1	0,8
27	6	36,2	0,9	- 2,5	9	35,3	0,6

Tabelle 13

Verhornendes Blasenkarzinom N.N.

Serumglukose in mg/100 ml

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem
Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	C 1059		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
7	8	100,75	13,00	- 35,9	16	64,63	11,36
20	8	121,09	14,82	- 38,1	13	75,01	10,82
27	6	104,60	18,70	- 26,3	9	77,10	14,65

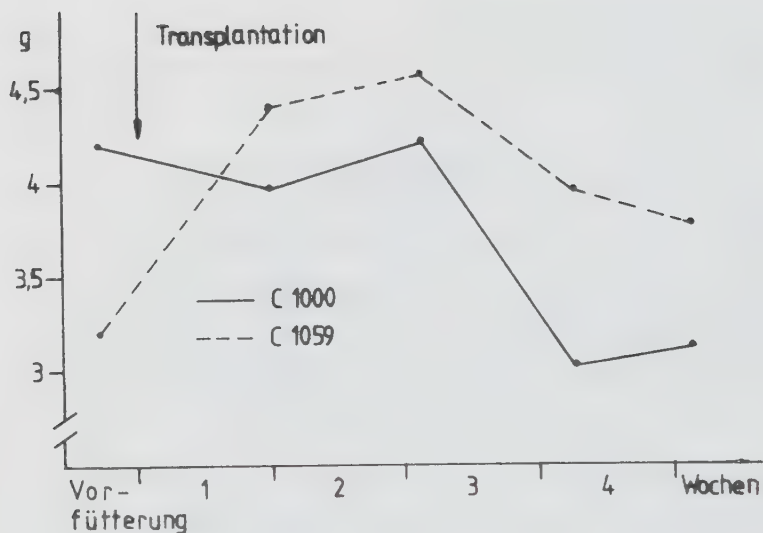


Abb. 12: Verhornendes Blasenkarzinom N.N. (IV.2.4)

Durchschnittlicher täglicher Futterverbrauch
bei zwei Diäten mit unterschiedlichem Energie-
gehalt: Kontrolldiät C 1000, Mangel diät C 1059

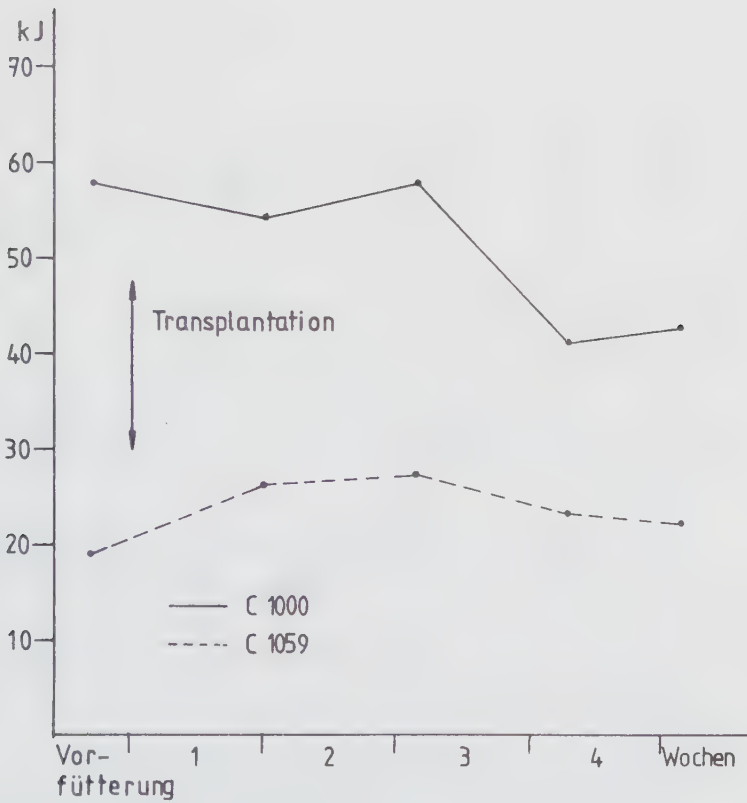


Abb. 12a: Verhornendes Blasenkarzinom N.N. (IV.2.4)

Durchschnittliche tägliche Energieaufnahme
unter Fütterung zweier Diäten mit unterschied-
lichem Energiegehalt: Kontrolldiät C 1000,
Mangeldiät C 1059

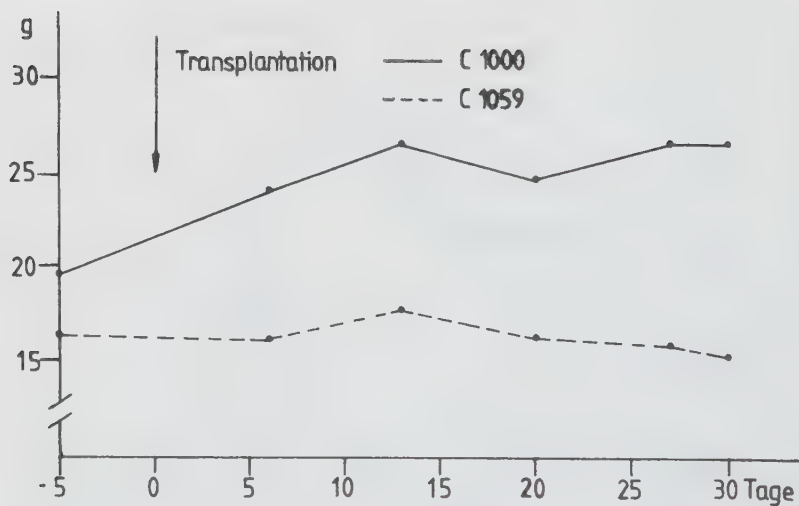


Abb. 13: Verhornendes Blasenkarzinom N.N. (IV.2.4)

Körpergewichte unter Fütterung zweier Diäten
mit unterschiedlichem Energiegehalt: Kontroll-
diät C 1000, Mangel diät C 1059

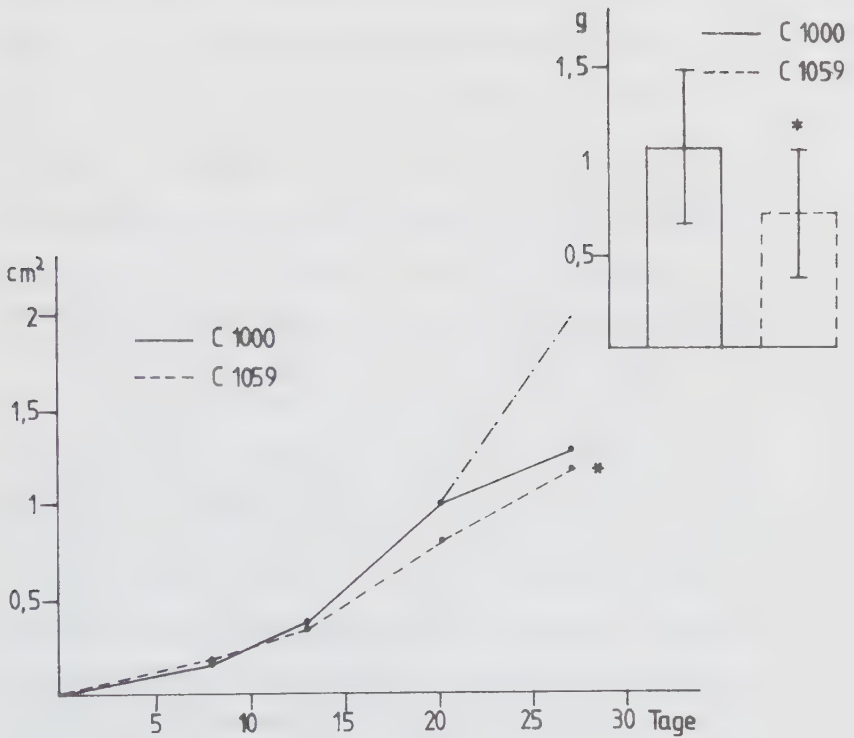


Abb. 14: Verhornendes Blasenkarzinom N.N. (IV.2.4)

Wachstumsverlauf des Tumors unter Fütterung
und Tumorgewichte (Abb. 14a) am 30. Tag nach
Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem
Energiegehalt: Kontrolldiät C 1000, Mangel-
diät C 1059

* $p < 0,05$

..... erwartetes Tumorwachstum unter C 1000
(siehe Text)

rektal gemessene Körpertemperatur noch um ein weiteres Grad C und die Serumglukose um weitere 25 - 30 mg % gesenkt hat. Die Körpergewichte blieben sehr gering (Abb. 13). Nach anfänglich geringgradiger Zunahme kam es nach der 2. Woche zu einer kontinuierlichen Abnahme. Diese wäre deutlicher zu erkennen, wenn nicht in dieser Versuchsgruppe 7 der 16 Tiere verendet wären (Tab. 20), wobei es sich in der Regel um die am stärksten abgemagerten handelte.

Nach den oben genannten Befunden war die Kontrollgruppe spätestens ab der 3. Transplantationswoche durch ihre Anorexie nicht mehr als ausreichend energetisch versorgt anzusehen. Dies wirkte sich offensichtlich ab diesem Zeitpunkt auch auf das Wachstum der Tumortransplantate aus. Anfangs war gutes Wachstum zu beobachten (Abb. 14) und in der 3. Woche zeigte sich ein deutlicher Unterschied zu der mit der Diät C 1059 von vornherein energetisch unterversorgten Gruppe. Dieser Unterschied nahm dann aber nicht wie erwartet zu, sondern verminderte sich wieder. Die Tumorstadiumskurve der mit C 1000 ernährten Mäuse folgte nicht der erwarteten Linie (in Abb. 14 eingezeichnet), sondern knickte nach unten ab. Dennoch konnte auch hier ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) tumorwachstumsmindernder Effekt einer Energiemangelsituation bewiesen werden. So scheint der Beweis dafür bei diesem Tumor auf zweifache Weise gelungen. Nach anfänglich gutem

Wachstum unter C 1000 kam es infolge einer Anorexie auch in der Kontrollgruppe zu ungenügender Energieaufnahme (Abb. 12a). Danach waren zum Versuchsende beide Kollektive in einer Energiemangelsituation. Dies hatte auch bei der C 1000 gefütterten Gruppe einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum des Verhornenden Blasenkarzinoms.

IV.3 Das Wachstumsverhalten eines menschlichen Mammakarzinoms (C.H.) auf Nacktmäusen bei vier verschiedenen Energiegehalten der Mäusediät

Bei der bislang eingesetzten Diät ALTROMIN C 1059 hatte es sich um eine Diät mit sehr drastisch abgesenktem Energiegehalt gehandelt. Es stellte sich nun die Frage, wie Transplantate ein und desselben Tumors bzw. tumorbesetzte Nacktmäuse auf Diäten mit unterschiedlich starker Absenkung des Gehaltes an umsetzbarer Energie reagieren. Darum wurden in drei weiteren Versuchsansätzen entsprechende Kollektive weiblicher Nacktmäuse, sämtlich mit dem Mammakarzinom C.H. besetzt, mit den Diäten C 1059, $M_{1:2}$ und $M_{1:1}$ gefüttert. Als Kontrollen dienten in allen Fällen mit C 1000 ernährte Tiere.

Abbildung 24 zeigt die prozentuale Abweichung des Tumorstwachstums vom jeweiligen 100 %-Wert der C 1000 bei den unterschiedlichen Mangeldiäten.

IV.3.1 Mammakarzinom C.H. unter Fütterung einer Diät mit 9948 kJ/kg ($M_{1:1}$)

Zu Beginn der Vorfütterung mit den Versuchsdiäten waren die Nacktmausweibchen zwischen 50 und 52 Tagen alt. Die Gruppe der mit C 1000 gefütterten Kontrollen bestand aus 9 Tieren. 18 weitere Tiere erhielten die energiereduzierte Diätmischung $M_{1:1}$. Nach einer Vorfütterung über 4 Tage erfolgte die Transplantation (33. Nacktmauspassage). Die Angehrten waren gut. In jeder Versuchsgruppe zeigte nur je ein Transplantat in der Folgezeit kein Wachstum.

Im Gegensatz zur Fütterung der Diät C 1059 vermochten die Tiere mit der mäßig energiereduzierten Diät $M_{1:1}$ die Minderversorgung durch eine beträchtliche Steigerung der Futteraufnahme nahezu zu kompensieren (Abb. 15). Zumindest in der ersten Zeit post transplantationem waren die Unterschiede in der aufgenommenen Menge an verwertbarer Energie nahezu negierbar. Bei beiden Versuchsgruppen kam es 3 Wochen nach dem Tumorbesatz zu einem ausgeprägten Rückgang der Nahrungsaufnahme. Ab dem 22. Tag traten in beiden Versuchsgruppen gehäuft Todesfälle auf, die auf eine schwere, infektiöse Pneumonie zurückzuführen waren. Aus diesem Grund wurden nach diesem Zeitpunkt ermittelte Werte bei der Auswertung des Versuches nicht mehr berücksichtigt.

Wesentliche Gewichtszunahmen waren in beiden Versuchsgruppen aufgrund des Alters bei Versuchsbeginn nicht mehr zu erwarten. Die Kontrolltiere nahmen über 3 Wochen lediglich noch um 2 Gramm zu. In der $M_{1:1}$ -Gruppe fand sich, zumindest bis die ersten Pneumonien auftraten, eine durchschnittliche Zunahme von 0,6 Gramm (Abb. 16). Die Körpertemperatur veränderte sich in beiden Versuchsgruppen über die gesamte Versuchsdauer kaum (Tab. 14). Sie ließ sich mit den Werten des Vorversuchs wegen des beträchtlichen Altersunterschiedes nicht vergleichen. Es hatte jedoch den Anschein, daß nach Tumorbesatz eine geringgradige Absenkung eintrat. In beiden Fütterungsgruppen fielen die Werte beim Auftreten der Pneumonie dann jäh und beträchtlich um weitere 1 - 2°C ab. Die Blutzuckerwerte beider Gruppen (Tab. 15) entsprachen einander weitgehend und lagen sowohl vor als auch nach Tumorbesatz auf zufriedenstellendem Niveau. Nutritiv bedingte Unterschiede zwischen den Gruppen oder Einflüsse des Tumorbesatzes auf die Parameter Rektaltemperatur und Serumglukose konnten nicht ermittelt werden. Auch die Wachstumskurven der Tumore in beiden Fütterungsgruppen verliefen nahezu deckungsgleich (Abb. 17 und 24).

Tabelle 14

Mammakarzinom C.H.

Rektaltemperatur in °C

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	^M 1:1		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
4 Tage vor T.	9	36,9	1,0	+ 1,9	18	37,6	0,6
3	9	36,3	0,9	- 0,8	16	36,0	1,5
10	9	36,6	1,0	- 0,8	15	36,3	1,1
17	6	36,4	0,4	- 0,8	14	36,1	0,8
22	6	35,2*)	0,6	- 2,8	11	34,2*)	1,0

*) Infektion

Tabelle 15

Mammakarzinom C.H.

Serumglukose in mg/100 ml

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	^M 1:1		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
4 Tage vor T.	9	124,85	8,30	+ 4,2	16	130,04	14,91
3	9	132,27	24,05	- 18,0	16	108,46	21,98
10	6	119,46	25,37	- 2,1	15	116,99	27,83
17	6	121,01	8,69	- 6,8	14	112,75	16,53

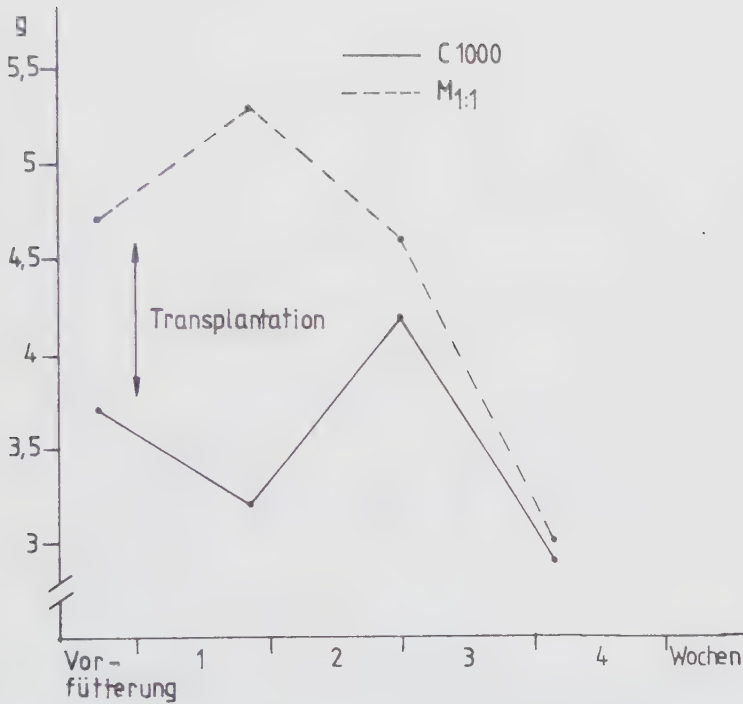


Abb. 15: Mammarkarzinom C.H. (IV.3.1)

Durchschnittlicher täglicher Futtermittelverbrauch
bei zwei Diäten mit unterschiedlichem Energie-
gehalt: Kontrolldiät C 1000, Mangelndiät M_{1:1}

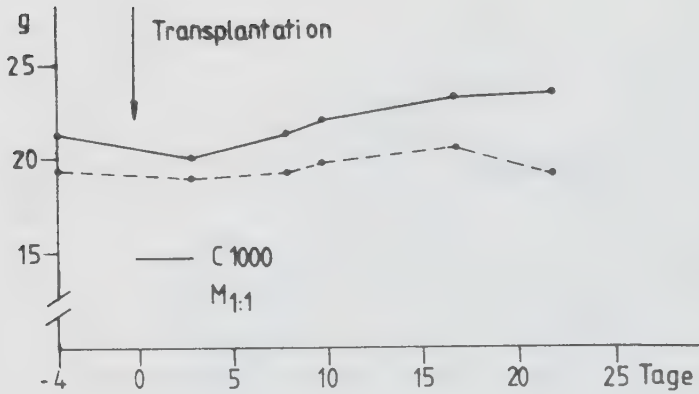


Abb. 16: Mammakarzinom C.H. (IV.3.1)

Körpergewichte unter Fütterung zweier Diäten
mit unterschiedlichem Energiegehalt: Kontroll-
diät C 1000, Mangeldiät M_{1:1}

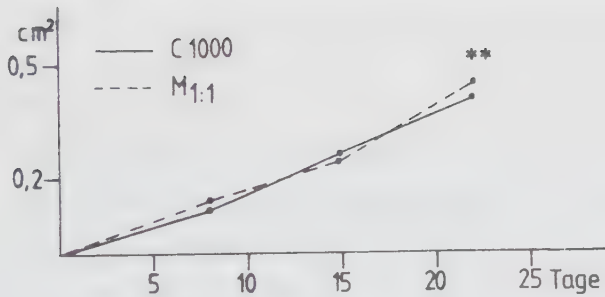


Abb. 17: Mammakarzinom C.H. (IV.3.1)

Wachstumsverlauf des Tumors unter Fütterung
zweier Diäten mit unterschiedlichem Energie-
gehalt: Kontrolldiät C 1000, Mangel diät M₁:1

** $p > 0,05$

IV.3.2 Mammakarzinom C.H. unter Fütterung einer Diät
mit 8653 kJ/kg ($M_{1:2}$)

Zu Beginn der Vorfütterung waren die Nacktmausweibchen 60 Tage alt. Die C 1000-gefütterte Kontrollgruppe bestand aus 12 Tieren. 16 andere erhielten die energiereduzierte Diätmischung $M_{1:2}$. Nach erneut 4 Tagen Vorfütterung erfolgte der Tumorbesatz (34. Nacktmauspassage). Die Angehrten waren wiederum gut. Lediglich bei der energiereduziert ernährten Gruppe zeigten 2 von insgesamt 32 Transplantaten kein Wachstum.

Die Gruppe mit der Mischdiät, also geringerem Energieangebot über die Nahrung, nahm über die gesamte Versuchsdauer deutlich mehr Futter auf als ihre Kontrolle (Abb. 18). Es gelang ihr jedoch lediglich am Ende der 3. Woche nach Transplantation das Minderangebot über Mehraufnahme ganz auszugleichen. In der übrigen Zeit ergab sich ein wenn auch nicht sehr ausgeprägtes, rechnerisches Energiedefizit. Beide Versuchsgruppen zeigten mit zunehmender Tumorgroße ein deutliches Nachlassen der von ihnen aufgenommenen Nahrungsmengen. Aufgrund des Alters der Tiere waren die Gewichtszunahmen gering (Abb. 19).

Die Rektaltemperatur (Tab. 16) fiel schon bald nach Tumorbesatz ab und blieb über die nachfolgende Zeit auf

niedерem Niveau. Dabei waren Unterschiede zwischen den Fütterungsgruppen nicht zu bemerken. Auch hinsichtlich ihrer Blutzuckerwerte (Tab. 17) unterschieden sich die beiden Gruppen bis zur 3. Woche nicht. Erst bei stark reduzierter Nahrungsaufnahme in der 4. Woche nach Transplantation lag der durchschnittliche Blutzuckerwert der $M_{1:2}$ -Gruppe ein wenig unter dem der Kontrolle.

Bereits in der 2. Woche war ein vermindertes Tumorstwachstum festzustellen, das über die gesamte Versuchsdauer erkennbar blieb (Abb. 20) und sich in geringeren Tumorgewichten am Tag der Tötung, 34 Tage post transplantationem, dokumentierte (Abb. 20a). Die prozentuale Differenz zu den Tumoren der Kontrollgruppe blieb schon ab der 3. Woche unverändert (Abb. 24).

Neben der verminderten Tumorentwicklung war die geringere Überlebensfähigkeit (Tab. 20) tumorbesetzter Mäuse ein weiteres Indiz dafür, daß die energiereduzierte Nahrung $M_{1:2}$ bei den damit gefütterten Mäusen einen widrigen und resistenzschwächenden Effekt gehabt haben muß. Während keines der Kontrolltiere verendete, waren bis zum Versuchsende schon 50 % der $M_{1:2}$ -Gruppe tot.

Tabelle 16

Mammakarzinom C.H.

Rektaltemperatur in °C

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	M _{1:2}		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
3 Tage vor T.	12	38,0	0,6	- 2,1	17	37,2	0,5
4	12	37,0	0,7	- 0,5	16	36,8	0,9
11	12	36,7	0,7	- 2,2	13	35,9	1,2
18	12	36,6	0,8	- 0,3	8	36,5	0,9
25	12	35,3	0,9	+ 1,1	8	35,7	0,9
32	12	36,3	0,6	- 0,3	8	36,2	0,3

Tabelle 17

Mammakarzinom C.H.

Serumglukose in mg/100 ml

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	M _{1:2}		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
3 Tage vor T.	12	122,90	11,50	+ 0,4	16	123,40	19,40
4	12	137,20	18,30			- *)	- *)
11	12	117,10	35,00	+ 3,1	12	120,70	25,90
18	12	124,40	15,60	- 2,3	8	121,50	19,70
25	12	122,37	18,44	- 9,3	7	110,93	14,13

*) wegen eines Analysefehlers nicht zur Verfügung

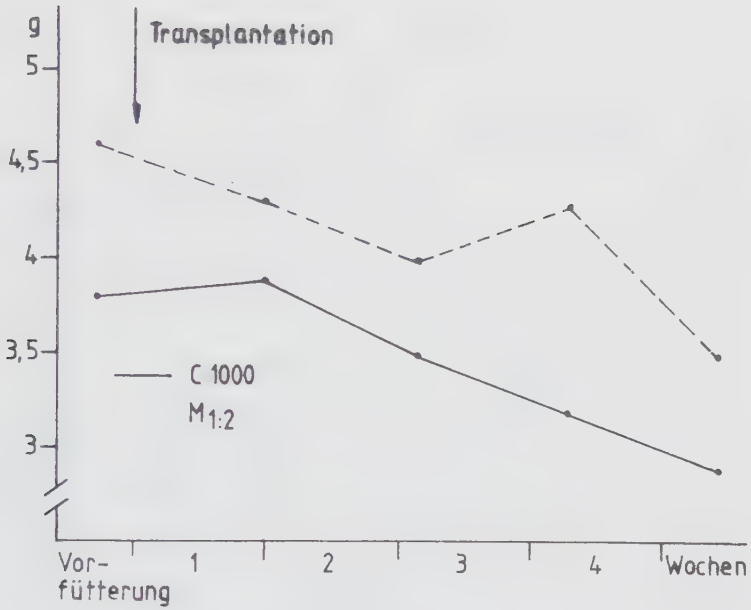


Abb. 18: Mammakarzinom C.H. (IV.3.2)

Durchschnittlicher täglicher Futterverbrauch
bei zwei Diäten mit unterschiedlichem Energie-
gehalt: Kontrolldiät C 1000, Mangel diät M_{1:2}

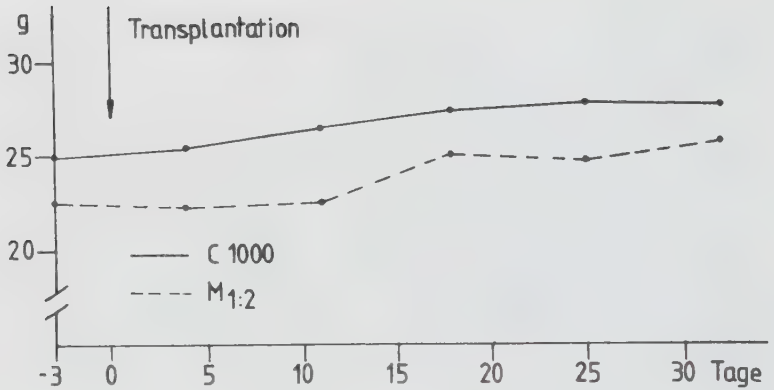


Abb. 19: Mammakarzinom C.H. (IV.3.2)

Körpergewichte unter Fütterung zweier Diäten
mit unterschiedlichem Energiegehalt: Kontroll-
diät C 1000, Mangeldiät M_{1:2}

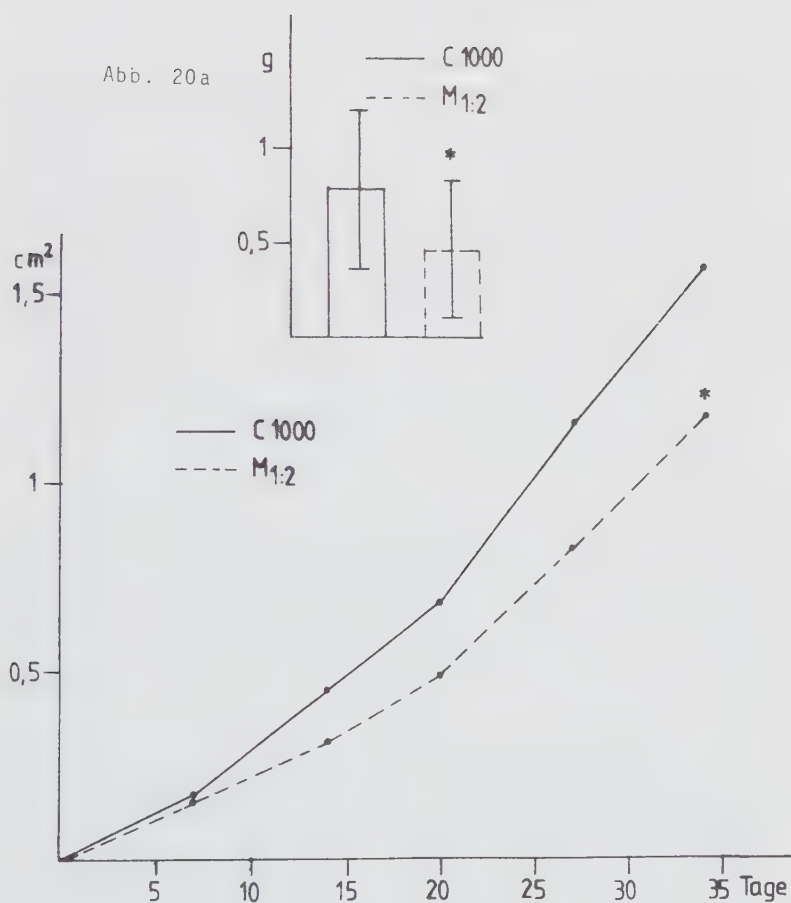


Abb. 20: Mammakarzinom C.H. (IV.3.2)

Wachstumsverlauf des Tumors unter Fütterung und Tumorgewichte (Abb. 20a) nach Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt: Kontrolldiät C 1000, Mangel diät M_{1:2}

* $p < 0,05$

IV.3.3 Mammakarzinom C.H. unter Fütterung einer Diät mit 6050 kJ/kg (ALTROMIN C 1059)

Zu Beginn der Vorfütterung waren die Nacktmäuse dieses Versuches zwischen 49 und 53 Tagen alt. Die C 1000-gefütterte Kontrollgruppe umfaßte 15 Tiere. Die mit C 1059 energiemangelernährte Gruppe bestand aus 18 Mäusen. Nach 4-tägiger Vorfütterung erfolgte der Tumorbesatz (35. Nacktmauspassage). Auf den Kontrolltieren gingen sämtliche Transplantate an. Bei den mangelernährten Mäusen zeigten in der Folgezeit 35 der insgesamt 36 Tumore ein Wachstum.

Die über die Zeit aufgenommenen Futtermengen lassen vermuten, daß die mit der C 1000 gefütterten Mäuse unter steigender Tumorlast zumindest Ansätze einer kompensatorischen Mehraufnahme zeigten (Abb. 21). Daß sie trotz Tumorbesatz in kein Energiedefizit gerieten, läßt ihre stetige Gewichtszunahme vermuten. Während der 3 Wochen des Tumorbesatzes nahmen sie durchschnittlich um 2,7 Gramm zu (Abb. 22).

Bei der mit der Diät C 1059 versorgten Tiergruppe waren die Verhältnisse anders. Nur in der 1. Woche nach Tumorbesatz zeigten sich leichte Ansätze, den geringeren Energiegehalt der Nahrung durch eine Mehraufnahme auszugleichen. Dann sank die aufgenommene Futtermenge deut-

lich unter die der Kontrollgruppe (Abb. 21). Diese Energieunterversorgung hatte neben zahlreichen Ausfällen (siehe unten) auch Konsequenzen für die durchschnittlichen Körpergewichte der Tiere. Sie sanken bis zur Tötung der in der Gruppe verbliebenen Tiere am 23. Tag post transplantationem um mehr als 4 Gramm ab (Abb. 22). Dieser Wert zeigt nicht das ganze Ausmaß des wirklichen Gewichtsverlustes, denn es verendeten über die Zeit fast ausnahmslos die Tiere mit den geringsten Körpergewichten.

Während die Körpertemperatur der C 1000-gefütterten Mäuse wieder den nach Besatz mit diesem Mammakarzinom bereits geläufigen leichten Temperaturabfall um etwa 1°C zeigte, fiel bei der energiemangelversorgten Gruppe die Rektaltemperatur schon während der ersten beiden Transplantationswochen um nahezu 6°C ab (Tab. 18) auf Werte um $32/33^{\circ}\text{C}$.

Gleiches zeigte sich bei den Blutzuckerwerten. Bereits 4 Tage nach Transplantation waren sie unter der Mangelernährung auf einen Bereich um 80 mg % abgesunken (Tab. 19). Zur gleichen Zeit traten zahlreiche Ausfälle auf. Während in der Kontrollgruppe über den Versuchszeitraum 6 der 15 Mäuse verendeten, waren es in der mangelernährten Gruppe 14 von 18.

Die zahlreichen Todesfälle und die damit vor allem gegen

Ende des Versuchs zahlenmäßig stark reduzierte Gruppe der mangelernährten Tiere lassen die Interpretation der Tumorwachstumskurven problematisch erscheinen. Trotzdem scheint die Aussage erlaubt, daß das Wachstum im Energiemangel deutlich reduziert war (Abb. 23). Wie Abbildung 24 erkennen läßt, war der Unterschied zu den Tumoren der Kontrollgruppe größer als bei mäßig verringerter Energiezufuhr über die Diät $M_{1:2}$.

Tabelle 18

Mammakarzinom C.H.

Rektaltemperatur in °C

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	C 1059		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
5 Tage vor T. 4 11	15	37,7	0,3	0,0	18	37,7	0,5
	13	37,0	0,5	- 10,5	16	33,1	4,5
	12	36,8	0,4	- 13,3	7	31,9	1,9

Tabelle 19

Mammakarzinom C.H.

Serumglukose in mg/100 ml

unter Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt

Tag	C 1000			Differenz der $\bar{x}$ in %	C 1059		
	n	$\bar{x}$	s		n	$\bar{x}$	s
5 Tage vor T. 4 11	15	130,16	14,55	- 8,9	18	118,54	12,60
	13	114,30	11,40	- 30,3	16	79,70	32,60
	12	125,54	8,76	- 35,8	7	80,54	28,07

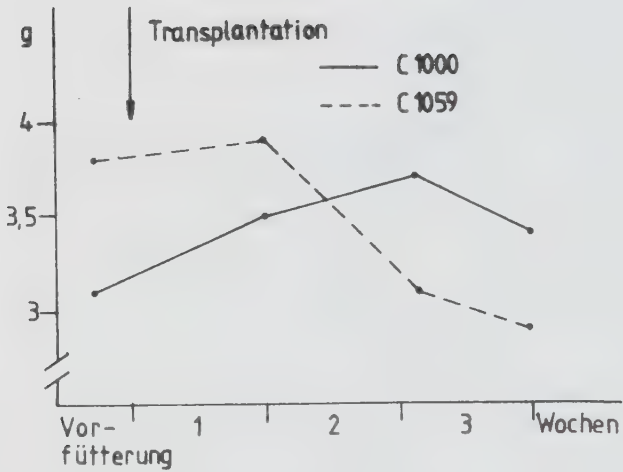


Abb. 21: Mammakarzinom C.H. (IV.3.3)

Durchschnittlicher täglicher Futterverbrauch
bei zwei Diäten mit unterschiedlichem Energie-
gehalt: Kontrolldiät C 1000, Mangeldiät C 1059

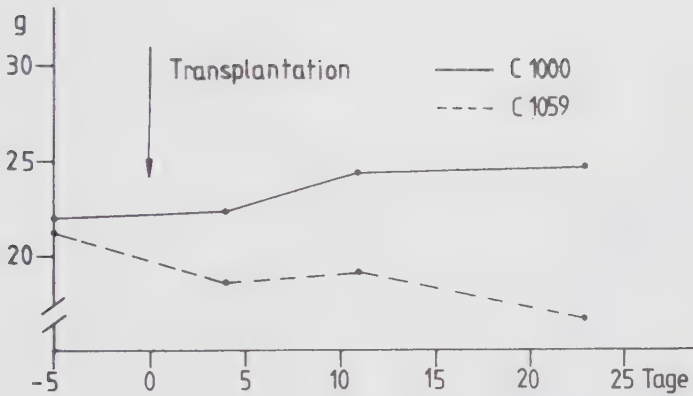


Abb. 22: Mammakarzinom C.H. (IV.3.3)

Körpergewichte unter Fütterung zweier Diäten
mit unterschiedlichem Energiegehalt: Kontroll-
diät C 1000, Mangeldiät C 1059

Abb. 23a

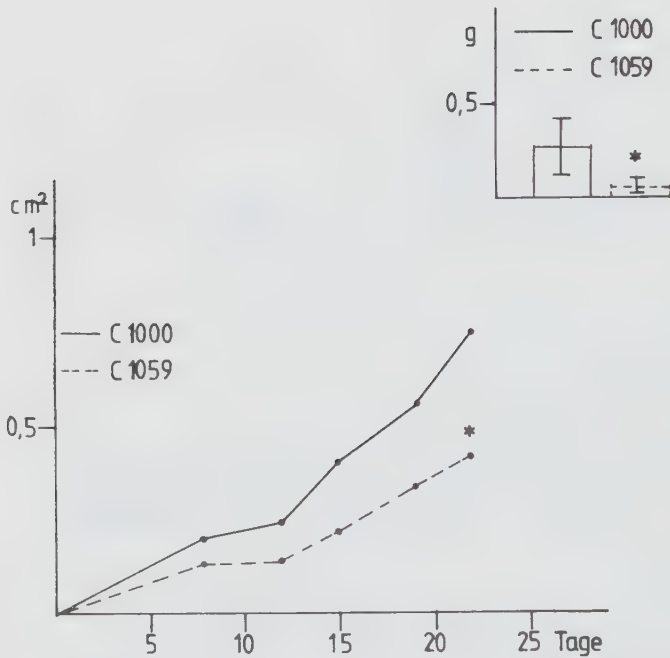


Abb. 23: Mammakarzinom C.H. (IV.3.3)

Wachstumsverlauf des Tumors unter Fütterung
und Tumorgewichte (Abb. 23a) am 23. Tag nach
Fütterung zweier Diäten mit unterschiedlichem
Energiegehalt: Kontrolldiät C 1000, Mangel-
diät C 1059

* $p < 0,05$

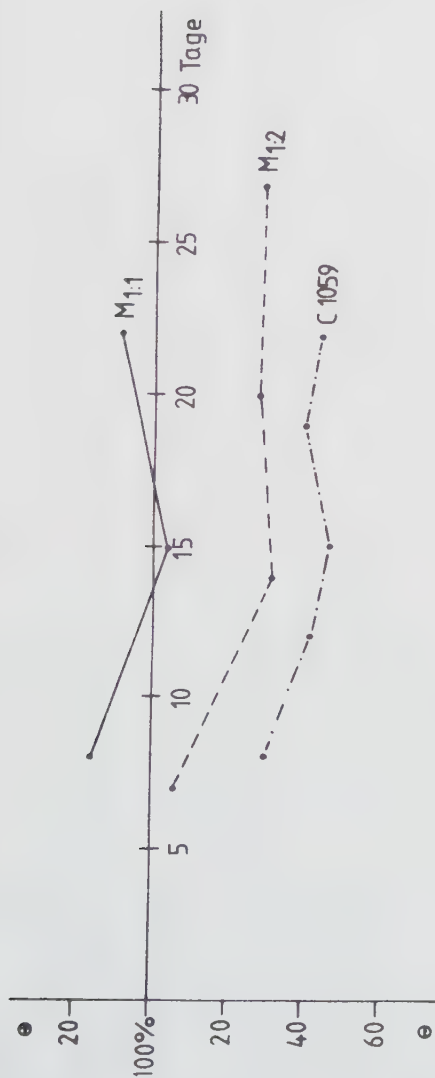


Abb. 24: Mammakarzinom C.H. (IV.3.1; IV.3.2; IV.3.3)

Prozentuale Abweichung des Tumorwachstums vom jeweiligen 100 %-Wert der C 1000 bei den unterschiedlichen Mangel-diäten

Die direkte Abhängigkeit der Verringerung des Tumorwachstums vom Ausmaß des Energiemangels in der zugeführten Nahrung wird deutlich.

Tabelle 20

Zur Zahl der Versuchstiere

Tumor	Mangeldiät kJ/g	Transplantations- dauer (+ Vorfütterung)	Anzahl der Tiere			
			zu Mangeldiät	zu Kontrollle Mangeldiät	zu Versuchsende	Verendet
IV.1 Vorversuch	C 1059 6,05	0 (+ 27)	16	16	16	0
IV.2.1 Blasensarkom N.N.	C 1059 6,05	30 (+ 5)	8	16	8	13
IV.2.2 Mammakarzinom S.T.	C 1059 6,05	30 (+ 5)	8	16	6	12
IV.2.3 Mammakarzinom J.E.	C 1059 6,05	30 (+ 5)	8	16	7	16
IV.2.4 Verhornendes Blasenkarzinom N.N.	C 1059 6,05	30 (+ 5)	8	16	6	9
IV.3.1 Mamma karzinom C.H.	M ₁ :1 9,95	22 (+ 4)	9	18	6	11
IV.3.2 Mamma karzinom C.H.	M ₁ :2 8,65	34 (+ 4)	12	16	12	8
IV.3.3 Mamma karzinom C.H.	C 1059 6,05	23 (+ 4)	15	18	9	4
						6
						14

Tabelle 21

Anteil des Tumorgewichts am Gesamtgewicht der Tiere in Prozent
unter Fütterung verschiedener Diäten mit unterschiedlichem Energiegehalt

Diät	IV.2.1		IV.2.2		IV.2.3		IV.2.4		IV.3.1		IV.3.2		IV.3.3	
	Blasensarkom N.N.		Mammakarzinom S.T.		Mammakarzinom J.E.		Verhornendes Blasenkarz. N.N.		Mammakarzinom C.H.		Mammakarzinom C.H.		Mammakarzinom C.H.	
C 1000	5,3		9,5		1,2		4,0		0,4		2,9		1,1	
C 1059	3,0		5,8		1,0		4,7						0,4	
M _{1:2}											1,8			
M _{1:1}									0,7					

Mit einer Ausnahme tritt bei jedem Tumor unter der Diät C 1059 eine Abnahme des prozentualen Anteils des Tumorgewichts am Körpergewicht auf. Zu einer Zunahme kommt es nur beim Verhornenden Blasenkarzinom N.N., das bei beiden Gruppen zu ausgeprägter Anorexie und Kachexie führt, und unter Fütterung der Diät M_{1:1}, deren energetisches Defizit nur sehr gering ist.

V. DISKUSSION

Bei der vorliegenden Untersuchung über den Einfluß der nutritiven Energiezufuhr auf das Tumorgeschehen beim menschlichen Patienten wurde das Modell der Transplantation von menschlichen Operationstumoren auf thymus-aplastische Nacktmäuse genutzt. Die an diesen Versuchstieren gewonnenen Erkenntnisse lassen eine Reihe von Rückschlüssen auf das Verhalten menschlicher Tumore im Patienten zu.

Die Versuche basierten auf dem Vergleich jeweils zweier über die Nahrung unterschiedlich energiever sorgter Tierkollektive. Das Hauptinteresse galt dem Tumorgeschehen. Die eingesetzten fünf menschlichen Malignome waren alle über mindestens 12 Nacktmauspässagen geführt worden. Sie hatten dabei eine weitgehende Konstanz der Eigenschaften und Übereinstimmung mit den Originaltumoren bewiesen.

Daß die Übertragung der auf Nacktmäusen gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen möglich ist und die Nutzung dieses Tumormodells eine Verbesserung der Therapiemöglichkeiten zur Folge haben kann, hat sich in vielen Untersuchungen herausgestellt. Beim Vergleich des Ansprechens eines Tumors auf die Chemotherapie im Patien-

ten und in der Nacktmaus zeigte sich, daß Xenotransplantate richtige Vorhersagen für "Resistenz" in 97 % und für "Sensibilität" in 92 % der untersuchten Fälle ergeben (FIEBIG et al., 1983). Speziell in der Therapie des weiblichen Brustkrebses hat sich der Nutzen des Modells für das präklinische Screening neuer potentiell onkostatischer Pharmaka und Wirkprinzipien erwiesen (MICHEL et al., 1983). Auch kann die Wachstumsgeschwindigkeit xenotransplantierte menschlicher Malignome mit Einschränkung als Kriterium der Aggressivität des Tumors und damit als prognostisches Kriterium gewertet werden (KLEINE et al., 1983).

FORTMEYER (1982) und GIOVANELLA und SHEPARD (1982) wiesen mit diesem Tumormodell bereits starke Abhängigkeiten der Entwicklung menschlichen Tumorgewebes von der Energiebilanz des Tumorträgers nach. Die Befunde der stichprobenartigen Untersuchungen von FORTMEYER (1982) waren dabei Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit. Da die gleichen Arbeitsmethoden und dieselbe Energiemangeldiät, ALTROMIN C 1059, verwendet wurden, sind seine Befunde mit den hier erarbeiteten uneingeschränkt vergleichbar.

Es zeigte sich bei allen von der Frankfurter Arbeitsgruppe durchgeführten Untersuchungen, daß das Tumorgeschehen stark von der Energiezufuhr abhängig ist. Alle

eingesetzten Tumore reagierten auf die Mangeldiät mit einer Reduktion des Tumorwachstums. Die Reaktion auf das stufenweise Absenken des Energiegehalts der Nahrung bei Mammakarzinom C.H. zeigte, daß die Verringerung des Tumorwachstums umso deutlicher wird, je ausgeprägter der Energiemangel ist.

Auch bei GIOVANELLA und SHEPARD (1982) kam es unter ver-
ringelter Nahrungszufuhr stets zu einer Tumorwachstums-
retardierung. Wenn auch ihre Befunde nur eingeschränkt
vergleichbar sind, kann aus der großen Übereinstimmung
der Versuchsergebnisse gefolgert werden, daß hier ein
generelles Prinzip wirksam wird.

Die bei FORTMEYER (1982) bei einem Mammakarzinom beob-
achtete verminderte Angehrate trat allerdings bei kei-
nem der von mir untersuchten Malignome auf. Es wuchsen
fast sämtliche Transplantate an. Die wenigen Fälle, in
denen es nicht geschah, lassen sich wohl durch techni-
sche Fehler sowie Wundinfektionen oder vorzeitigen Ver-
lust der Wundklammern erklären.

Das Auftreten eines generellen Prinzips konnte bei
Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit menschlichen
Tumorgewebes auf Nacktmäusen für andere Nahrungskompo-
nenten nicht festgestellt werden. Die zur Ernährung
vorliegenden Befunde ließen erkennen, daß die Indivi-

dualität des jeweiligen Tumors, seine spezifischen Enzyme sowie seine Gengarnitur von ausschlaggebender Bedeutung sein müssen. So wuchs beispielsweise ein Teil der untersuchten Mammakarzinome auf Nacktmäusen unter ausgeprägter Vitamin B₆-Mangeldiät deutlich vermindert. Andere Mammakarzinome zeigten aber keinerlei Reaktion auf den B₆-Mangel (TIMM & FORTMEYER, 1983). Im Gegensatz dazu reagierten sämtliche auf Nacktmäuse transplantierten menschlichen Tumore auf verminderte Energiezufuhr mit einer Verringerung des Tumorwachstums, wobei jeweils nur das Ausmaß der Retardierung tumorspezifisch war.

Die Körpertemperatur homozygoter Nacktmäuse liegt auch bei ausreichender Energieversorgung etwas unter der heterozygoter Wurfgeschwister. Im Vorversuch stellte sich heraus, daß die Umstellung auf die extrem energiearme Kost zu einer weiteren und erheblichen Absenkung der Rektaltemperaturen um 1 - 1,5°C führte. Gleiches galt für den Blutzuckerspiegel. Er sank unter Fütterung von C 1059 um weitere 20 - 40 mg/100 ml ab.

In den Hauptversuchen zeigte sich, daß unter Tumorbesatz sowohl Körpertemperatur als auch Serumglukose noch weiter abfallen können. Das Ausmaß ist dabei wiederum tumorspezifisch. Bei mangelernährten Nacktmäu-

sen sind die Unterschiede ausgeprägter als bei den energetisch gut versorgten Kontrollen. Dabei zeigten sich mit einer Ausnahme gleichgerichtete Tendenzen: Je ausgeprägter die Wachstumshemmung war, umso deutlicher sanken Blutzucker- und Temperaturwerte ab. Die Ausnahme betraf das Verhornende Blasenkarzinom N.N.

Es ist bekannt, daß die Laboratoriumsmaus, obwohl sie zoologisch gesehen zu den Warmblütern gehört, ihre Körpertemperatur widrigen Umweltsituationen anpassen und damit Energieverluste über die Haut minimieren kann. Möglicherweise sind die Absenkung des Serumglukosespiegels und die Verringerung des Tumorwachstums im gleichen Sinne zu deuten: Ein Versuch der Tiere "auf Sparflamme zu schalten", d.h. auf diesem Wege zusätzliche Energieverluste zu vermeiden. Die vollständige Kompensation einer drastisch energieverminderten Diät durch quantitative Steigerung der Nahrungsaufnahme war den Nacktmäusen nicht möglich, wie diese Untersuchungen erneut bewiesen haben. Allein die Tiere mit der mäßig energiereduzierten Diät $M_{1:1}$ vermochten die Minderversorgung durch eine Steigerung der Aufnahme nahezu auszugleichen. Den Tieren mit der stärker energiereduzierten Diät $M_{1:2}$ gelang dies nur noch vorübergehend in der 3. Woche nach Transplantation.

Dagegen kam es bei einigen Kontrollgruppen zu einer

wohl tumorbedingten Mehraufnahme an Futter: Die Gewichtsentwicklung der Kontrolltiere entsprach der in den Vorversuchen festgestellten. Wenn somit die tumorbesetzten Nacktmäuse mehr fraßen als die nicht tumorbesetzten, dabei aber keine höheren Körpergewichtszunahmen hatten, muß bei ihnen ein erhöhter Energieverbrauch vorgelegen haben.

Das Verhornende Blasenkarzinom N.N. führte in beiden Fütterungskollektiven zu einer spontan einsetzenden und ausgeprägten Anorexie bei gleichzeitig auffallend niedrig liegenden Temperatur- und Blutzuckerwerten. Bereits in früher erfolgten Untersuchungen mit diesem Tumor (FORTMEYER: persönliche Mitteilung) war seine offensichtliche Aggressivität und die Anorexie aufgefallen. Im vorliegenden Versuch bedeutete das auch für die Kontrollen das Entstehen einer Energiemangelsituation: Allerdings nicht wie bei der Diät C 1059 durch eine qualitativ ungenügende Zufuhr, sondern jetzt durch eine quantitativ unzureichende Ernährung. Demzufolge wurde, nach anfänglich gutem Wachstum der Kontrolle, zum Zeitpunkt des Einsetzens der Anorexie die Zunahme plötzlich gebremst.

Der auch bei einem Teil der krebserkrankten Menschen auftretende starke Gewichtsverlust kann nach WESDORP (1983) verschiedene Ursachen haben. Neben der Anorexie kommen

ungünstige anatomische Lage des Tumors, Absorptions- und Digestionsstörungen durch Chemo- oder Radiotherapie und der Verlust von Nährstoffen über tumorbedingte Fisteln in Betracht. Ein erhöhter Energieverbrauch und ein gesteigerter Grundumsatz können ebenso dafür infragekommen (THEOLOGIDES, 1972; WARNOLD et al., 1978; u.a.). Der Gewichtsverlust kann auch durch eine Nahrungskonkurrenz zwischen Tumor und Wirtsorganismus bedingt sein (WESDORP, 1983). Dieser Zusammenhang, der beim menschlichen Tumorpatienten allerdings nicht die Regel ist, kann bei schnell wachsenden Tumoren auf der Maus sehr rasch erreicht werden und damit im Tierversuch von erheblicher Bedeutung sein.

Beim Verhornenden Blasenkarzinom N.N. war die Anorexie eindeutig der die Kachexie auslösende Faktor. Es ist anzunehmen, daß sie charakteristisch für diesen Tumor ist und wahrscheinlich auch schon beim Träger des Originaltumors auftrat.

Über die Ursachen der beim menschlichen Tumorpatienten auftretenden Anorexie gibt es verschiedene Theorien. Es besteht unter anderem die Hypothese, daß Stoffwechselprodukte des Tumors (FOTOPOULOS et al., 1979) oder eine Veränderung der Körpertemperatur durch einen erhöhten Grundumsatz (THEOLOGIDES, 1974) zu einer gleichzeitigen Störung der im Hypothalamus dicht beeinander

liegenden, die Nahrungsaufnahme und die Thermoregulation kontrollierenden Nuclei führt (LEUKEL, 1972). So kann es zur Dysfunktion der Regulation der Nahrungsaufnahme, zu Anorexie und damit zur Kachexie kommen.

Aus Versuchen an Ratten und Mäusen weiß man (zitiert nach WESDORP, 1983), daß das Sättigungszentrum im Gehirn vom Serotonin, welches aus Tryptophan entsteht, kontrolliert wird. Daraus resultiert eine weitere Theorie über die Ursache der Anorexie: Beim krebserkrankten Menschen wird vermehrt Fett abgebaut und freie Fettsäuren konkurrieren mit Tryptophan um die Bindungsstellen am Albumin. Dadurch kann mehr ungebundenes Tryptophan die Blut-Hirn-Schranke passieren, es wird mehr Serotonin gebildet und ein Sättigungsgefühl tritt auf (KRAUSE, 1979).

Speziell bei Nacktmäusen ist bekannt, daß menschliche Tumore nach Heterotransplantation verschiedene Substanzen, wie z.B. Hormone oder nicht identifizierte Proteine, produzieren können, die sich als toxisch für das Wirtstier erwiesen haben (NAKAHARA et al., 1961; TAMAOKI et al., 1977). Nach KONDO et al. (1977) tritt die dadurch bedingte Anorexie allerdings sehr selten auf und kann nach Entfernung des Tumors auch wieder verschwinden.

Schlußfolgerungen:

Die vorliegenden Befunde unterstreichen zunächst die unbedingte Notwendigkeit einer hochgradigen Standardisierung der Versuchstierernährung. Bei der starken und wohl generellen Bedeutung, die der Energieversorgung der Nacktmaus zukommt, ist vor allem darauf zu achten, daß nur Tiere im guten Nähr- und Gesundheitszustand in Tumortransplantationsversuchen eingesetzt werden. Bei nu/nu-Mäusen im beginnenden "wasting" oder auch nur in schlechtem Nährzustand kann von vornherein ein schlechteres Tumorstadium erwartet werden. Reproduzierbare Versuchsergebnisse sind demnach nur bei möglichst gleichmäßiger und ausreichender Energiezufuhr zu erzielen.

Aufgrund der vorliegenden Befunde und der Übereinstimmung mit Beobachtungen am Menschen und anderen Tiermodellen kann wohl angenommen werden, daß Malignome, einem generellen Prinzip folgend, auf Energiemangel mit einer Wachstumsverzögerung reagieren. Es erhebt sich die Frage, inwieweit diese Ergebnisse Anwendungen in der klinischen Praxis zulassen. Obwohl bei jedem Tumor, mit Ausnahme des Verhornenden Blasenkarzinoms N.N., unter der drastisch energieverminderten Diät C 1059 eine Abnahme des prozentualen Anteils des Tumorgewichts am Körpergewicht der Tiere auftrat, verbietet es sich beim Menschen, den Tumor aushungern zu wollen.

Der krebserkrankte Patient wird häufig erst insbesondere durch die parenterale Energiezufuhr für die Therapie eingestellt (PETERS & POOS, 1980). GIOVANELLA und SHEPARD (1982) schlagen deshalb als Nutzung der oben genannten Erkenntnisse die Drosselung der Energiezufuhr beim erfolgreich therapierten Patienten mit hohem Rezidivrisiko vor. Dabei darf aber wohl nicht außer acht gelassen werden, daß gerade in solchen Fällen ein intakter Immunstatus von besonderer Wichtigkeit ist. Dieser darf in keiner Weise durch Malnutrition beeinträchtigt werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Da sich am menschlichen Tumor im Patienten aus ethischen Gründen Versuche verbieten und damit auf Reproduzierbarkeit ausgerichtete Experimente nicht durchführen lassen, wurde das Modell der Heterotransplantation menschlichen Tumorgewebes auf thymusaplastische Nacktmäuse für Untersuchungen über den Einfluß der Energieversorgung auf das Wachstum menschlichen Tumorgewebes genutzt.

Es sollten vermutete Abhängigkeiten des Tumorgeschehens vom Energiegehalt der Nahrung bzw. vom Nährzustand des Wirtsorganismus und möglicherweise bestehende Zusammenhänge zwischen Tumorstadium, Körpertemperatur und Serumglukosespiegel aufgezeigt werden. Dazu wurden fünf verschiedene humane Malignome, die in früheren Mauspassagen bereits weitgehend konstante Eigenschaften gezeigt hatten, subkutan auf die seitliche Thoraxwand von Nacktmäusen im Alter von 4 bis 8 Wochen transplantiert.

Das Verhalten der Tumore wurde unter Fütterung der Diäten ALTROMIN C 1000 (13,80 kJ/g) und ALTROMIN C 1059 (6,05 kJ/g) miteinander verglichen. Bei einem Mammakarzinom wurde das Wachstumsverhalten bei vier unterschiedlichen Energiegehalten der Mäusediät (ALTROMIN C 1000:

13,80 kJ/g; $M_{1:1}$: 9,95 kJ/g; $M_{1:2}$: 8,65 kJ/g; ALTROMIN C 1059: 6,05 kJ/g) überprüft.

Dabei zeigte sich:

1. Unter Einbeziehung früherer Untersuchungen konnte ein generelles Prinzip erkannt werden: Alle eingesetzten Tumore reagierten auf die drastisch energiereduzierte Diät mit einer signifikanten Reduzierung ihres Wachstums. Bei der stufenweisen Absenkung des Energiegehaltes der Nahrung wurde die direkte Abhängigkeit der Verringerung des Tumorwachstums vom Ausmaß des Energiemangels deutlich.
2. Es bestehen enge Zusammenhänge zwischen dem Tumorstadium und den Rektaltemperatur- und Serumglukosewerten. Die experimentell provozierte Verringerung des Tumorstadiums ging stets auch mit einem Absinken der beiden anderen Parameter einher.
3. Eine Verringerung der Angehrate trat bei keinem der hier geprüften Malignome auf.
4. Das Unvermögen der Nacktmäuse, eine drastisch energiereduzierte Diät durch quantitative Steigerung der Nahrungsaufnahme zu kompensieren, wurde bestätigt.

5. Die Bedeutung der Individualität von Tumoren bzw. ihrer spezifischen Eigenschaften wurde erneut belegt. Die Tendenz der Befunde war zwar bei allen Versuchen gleichgerichtet: Das Ausmaß der Veränderungen war jedoch tumorspezifisch. Eines der untersuchten Malignome führte bei beiden Fütterungskollektiven zu ausgeprägter Anorexie.

Schlußfolgerungen:

Um in Tumortransplantationsversuchen am Tier exakte und reproduzierbare Ergebnisse erzielen zu können, ist der Einsatz gesunder Tiere und einer standardisierten, hochwertigen Diät unabdingbare Voraussetzung.

Da ein Tumorpatient oft erst durch die Schaffung eines besseren Nährzustandes therapierbar wird, muß davor gewarnt werden, aus den Ergebnissen allgemeingültige Schlüsse für die klinische Praxis zu ziehen.

HUMAN TUMOURS ON NUDE MICE (NMRI-nu/nu) IN ENERGY DEFICIENCY

IV. SUMMARY

For ethical reasons experiments on human tumours in patients are not possible. As reproducible experiments cannot be conducted, the model of heterotransplantation of human tumour tissue on athymic nude mice was used when researching the influence of energy supply on the growth of human tumour tissue.

Expected dependencies of the tumour behaviour on the energy supply of the nutrition respectively the nutritional condition of the host organism, and a possible apparent coherence between tumour growth, body temperature, and serum glucose level should be shown. For this purpose five different human malignant tumours, which in former mice passages had already shown extensive constant properties, were transplanted subcutaneously on the lateral thorax of nude mice at the age of 4 to 8 weeks.

The behaviours of the tumours were compared with one another under the feeding of the diets ALTROMIN C 1000 (13,80 kJ/g) and ALTROMIN C 1059 (6,05 kJ/g). In one mammary tumour the growth behaviour under four different energy contents of mice diet (ALTROMIN C 1000: 13,80 kJ/g); M_{1:1}: 9,95 kJ/g; M_{1:2}: 8,65 kJ/g; ALTROMIN C 1059: 6,05 kJ/g) was tested.

It has been shown:

1. Considering also former studies, a general principle could be noticed: all transplanted tumours reacted by a significant reduction of growth on the drastically energy reduced diet. In graded reduction of energy content of the nutrition the direct dependence of reduction of tumour growth on the extent of energy deficiency became apparant.
2. There are close connections between the tumour growth and the levels of rectal temperature and serum glucose. The experimentally induced reduction of tumour growth always appeared with a reduction in the other two parameters.
3. A reduction in the take rate did not show in any of the tested malignant tumours.
4. The inability of the nude mice to compensate a drastically energy reduced diet by quantitative increase of food intake was confirmed.
5. The importance of the individuality of tumours respectively their specific properties was once more verified. Although the results tended in a similar direction the extent of the changes was tumour specific.

One of the examined malignant tumours led to marked anorexia in both feeding groups.

Final conclusions:

To reach exact and reproducible results in tumour transplantation experiments with animals the use of healthy animals and of standardized as well as highly digestible diets is a necessary prerequisite.

It should be warned, however, to draw general conclusions for the clinical practice because the tumour patient often can only stand therapy after reaching a better nutritional condition.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

BADER, A., FORTMEYER, H.P., LAPP, C. und BASTERT, G.
(1981)

Zum Wachstumsverhalten menschlicher Malignome nach
Transplantation auf nu/nu-Mäuse. I. Abhängigkeit vom
Alter der Empfängertiere
Z. Versuchstierk. 23, 161-168

BASTERT, G. (1977)

Heterotransplantation menschlicher Tumore, vorzugs-
weise Mammarkarzinome, auf thymusaplastische nu/nu-
Mäuse. Ein wissenschaftliches und klinisches Testmodell.
Habil.schrift Frankfurt/Main

BERNSTEIN, S.E. (1966)

Physiological characteristics

In: E.L. GREEN (Hsg.): Biology of the Laboratory Mouse.
2. Auflage. McGraw-Hill Book Co.- New York, Toronto,
Sydney, London

BROOME, J.D. (1961)

Evidence that the L-asparaginase activity of guinea pig
serum is responsible for its antilymphoma effects.
Nature 191, 1114

CAMERON, I.L. und PAVLAT, W.A. (1976)

Stimulation of growth of a transplantable hepatoma in
rats by parenteral nutrition.
J. Natl. Cancer Inst. 56, 597-602

CARRIE, A.W. und HAM, A.W. (1949)

An experimental study of the effects of malignancy and
diabetis on each other.
Cancer Res. 9, 629-630

CARROL, K.K. und KMOR, M.T. (1971)

Effects of level and type of dietary fat on incidence of mammary tumours induced in female Sprague-Dawley rats by 7,12-Dimethylbenzanthracene.

Lipids 6, 415

CHENEY, K.E. et al. (1983)

The effect of dietary restriction of varying duration on survival, tumor patterns, immunefunction and body temperature in BIO C 3 FI female mice.

J. Gerontol. 38 (4), 420-430

CIOLI, V. und SILVESTRINI, B. (1971)

Comparative effects of heating and fasting in mice, with particular reference to development of sarcoma 180.

British Journal of Cancer 25, 149-157

COHEN, N.D. und HILF, R. (1975)

Influence of insulin on estrogen-induced responses in the R 3230 AC mammary carcinoma.

Cancer Res. 35, 560-567

DEMETRAKOPOULOS, G.Ev. und AMOS, H. (1976)

D-Xylose and Xylitol previously recognized sole carbon and energy resources for chick and mammalian cells.

Biochem. Biophys. Res. Comm. 72, 1169-1178

DEMETRAKOPOULOS, G.Ev. und AMOS, H. (1979)

Loss of ATP and viability in glucose starved malignant cells: correction by increased aeration.

Fed. Proc. 38, 3

DEMETRAKOPOULOS, G.Ev. und BRENNAN, M.F. (1982)

Tumoricidal Potential of Nutritional Manipulations.

Cancer Res. (Suppl.) 42, 756s-765s

DUDRICK, S.J., MAC FADYEN, B.V., COPELAND, E.M. und DUKE, J.H. (1975)

Experimental aspects of total parenteral alimentation. Intern. Symp. on Intensive Therapy - Total Parenteral Alimentation, Rome

DUNCAN, J.R., DREOSTI, J.E., ALBRECHT, C.F. (1974)

Zinc intake and growth of a transplanted hepatoma induced by 3-methyl-4-dimethyl-aminoazobenzene in rats. J. Nat. Canc. Inst. 53, 277-278

DUNNING, W.F., CURTIS, M.R. und FRIEDGOOD, C. (1949)

The incidence of benzylypyrene induced sarcomas in diabetic and alloxan refractive rats of three strains. Cancer Res. 9, 546

EATON, G.J. (1977)

Hair growth waves and cycles in nude mice.

In: T. NOMURA et al. (Hsg.): Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice, G. Fischer Verl. - Stuttgart, New York

EYS, J. VAN (1979)

The use of elementary diets in the cancer patient.

In: J. VAN EYS, M. SEELIG und B. NICHOLS jr. (Hsg.): Nutrition and Cancer

S.P. Medical & Scientific Books - New York, London

EYS, J. VAN, SEELIG, M.S. NICHOLS, B.L. (1979)

Nutrition and Cancer. Preface.

S.P. Medical & Scientific Books - New York, London

FERRERO, M.E., FERRERO, E. und BERNELLI-ZAZZENA, A. (1977)

Inhibition of glycolysis and interference with protein synthesis in hepatoma cells.

J. Natl. Cancer Inst. 58, 645-650

FIEBIG, H.H., SCHUCHARDT, C., HENSS, H. und LÖHR, G.W.(1983)
Vergleich des chemotherapeutischen Ansprechens eines
Tumors im Patienten und in der Nacktmaus.
Z. Versuchstierk. 25, 205

FLANAGAN, S.P. (1966)
"Nude", a new hairless gene with pleiotropic effects in
the mouse.
Genet. Res., Camb. 8, 295

FLISCH, P.A. (1976)
PhD Thesis
University of Strathclyde, Glasgow (zit. n. PANTELOURIS
und LINTERN-MOORE, 1978)

FOGH, J., ORFEO, T., TISO, T., GOGH, J.M., SHARKEY, F.E.
(1981)
Analysis of human tumour growth in nude mice.
In: N.D. REED (Hsg.): Proc. Third Intern. Workshop Nude
Mice.
G. Fischer Verl. - New York, Stuttgart

FORTMEYER, H.P. (1981)
Thymusaplastische Maus (nu/nu), Thymusaplastische Ratte
(rnu/rnu): Haltung, Zucht, Versuchsmodelle.
P. Parey Verl. - Berlin, Hamburg

FORTMEYER, H.P. (1982)
Untersuchungen zu den besonderen nutritiven Bedürfnissen
Thymusaplastischer Mäuse (nu/nu) wie zur Bedeutung einer
standardisierten Ernährung für die Ergebnisse onkologi-
scher Arbeiten an den Versuchstieren.
Habil.schrift Frankfurt/Main

FORTMEYER, H.P. und BASTERT, G. (1981)
Breeding and maintenance of nu/nu mice and rnu/rnu rats.
In: G. BASTERT, H.P. FORTMEYER, H. SCHMIDT-MATTHIESEN
(Hsg.): Thymus Aplastic Nude Mice and Rats in Clinical
Oncology.

G. Fischer Verl.- Stuttgart, New York

FORTMEYER, H.P., BASTART, G., USADEL, K.H., SCHWEDES U.,
ALTHOFF, P. (1977)

Transplantation of human fetal endocrine tissue to nu/nu
mice.

Z. Versuchstierk. : 19, 101

FORTMEYER, H.P., BADER, A., MENNINGER, K., BASTERT, G.
(1982)

Zum Wachstumsverhalten menschlicher Malignome nach Trans-
plantation auf nu/nu-Mäuse. II. Abhängigkeiten von der Er-
nährung der Empfängertiere.

Z. Versuchstierk. . 24, 139-148

FOTOPOULOS, S.S., TEEL, L.S., BOTTS, P.J., KNAPP, T.M.
(1979)

Psychophysiological Aspects of Cancer Anorexia.

In: J. VAN EYS, M. SEELIG und B. NICHOLS jr. (Hrs):
Nutrition and Cancer.

S.P. Medical & Scientific Books - New York, London

GÄRTNER, K. und BOTTNER, D. (1980)

Stress response of rats to handling and experimental
procedures.

Laboratory Animals 14, 267-274

GIOVANELLA, B.C. und STEHLIN, J.S. (1974)

Assessment of the malignant potential of cultured cells
by injection in "nude" mice.

In: J. RYGAARD, C.O. POVLSEN (Hsg.): Proc. First Intern.
Workshop Nude Mice, G. Fischer Verl. - Stuttgart

GIOVANELLA, B.C. und SHEPARD, R.C. (1982)

Effect of caloric restriction on the growth of human tumours heterotransplanted in nude mice.

In: Experimental & Clinical Research, Vol. 2

Academic Press - New York, San Francisco, London

GONZALES, F. und AMOS, H. (1977)

Effects of naturally occurring sugars on Ehrlich ascites tumour growth in mice.

J. Natl. Cancer Inst. 58, 1519-1522

GREENE, H.L., HULSEY, T., HOFFMANN, L.H., BENNETTI, S. (1979)

The effects of Malnutrition and Cancer Therapy Agents on Small Bowel.

In: J. VAN EYS, M. SEELIG und B. NICHOLS jr. (Hsg.)

S.P. Medical & Scientific Books - New York, London

GRIDLEY, D.S., KETTERING, J.D., SLATER, J.M. und NUTTER R.L. (1983)

Modifications of spontaneous mammary tumors of mice fed different sources of Protein, COH and Fat.

Cancer Lett 19 (2), 133-146

GULAJEW, G.V., BILETOV, B.V., SUDJAN, A.V., BUSAWKINA, L.P. (1977)

In: Fortschritte in der Parenteralen Ernährung.

Hsg: AHNEFELD, BERGMANN, BURRI, DICK, HALMAGYI, ROGHEIMER, SPRINGER - Berlin, New York

GULLINO, P.M., GRANTHAM, F.H. und COURTNEY, A.H. (1967)

Glucose consumption by transplanted tumours in vivo.

Cancer Research 27, 1031-1040

HARMON, J.T. und HILF, R. (1976)

Effect of insulin to decrease glucose transport in disassociated cells from the R 3230 AC mammary adeno-carcinoma of diabetic rats.

Biochem. Biophys. Acta 44, 114-125

HELSON, L. (1982)

Vitamins B₆ and Human Neuroblastoma.

First Intern. Conference on the Modulation and Mediation of Cancer by Vitamins.

Tucson, Arizona

HEMS, G. (1970)

Epidemiological characteristics of Breast Cancer in middle and late age.

Br. J. Cancer 24, 226-234

HENSON, J.C. und LEGROS, N. (1970)

Effect of insulin and of alloxan diabetis on growth of the rat mammary carcinoma in vivo.

Eur. J. Cancer 6, 349-351

HISSIN, P.J. und HILF, R. (1978)

Effects of insulin in vivo and in vitro on amino acid transport into cells from the R 3230 AC mammary adeno-carcinoma and their relationship to tumor growth.

Cancer Res. 38, 3646-3655

HOFFEE, P., JARGIELLO, P., ZANER, L. und MARTIN, J. (1977)

Pentose utilizing variants of Novikoff hepatoma cells.

J. Cell. Physiol. 91, 39-50

INGLE, D.J. (1965)

Comparison of pancreatic and steroid diabetis in respect to tumor growth and glycosuria.

Diabetis 14, 93-95

KLEIN, H.O., CHRISTIAN, E. und COERPER, C. (1981)
Modification of Tumor Growth in Animal Tumor Models by
Parenteral Feeding. EORTC Symposium on Nutrition of
the Cancer Patient.- Brüssel

KLEINE, W., WÖHLER, S. und STANGE, S. (1983)
Die Wachstumsgeschwindigkeit xenotransplantierte
Malignome auf der nu/nu-Maus als prognostisches Kriterium
Z. Versuchstierk. 25, 210

KLINGER, W., KERSTEN, L. und MEHLHORN, G. (1965)
Der Einfluß der Blutentnahmetechnik auf die Höhe des
Blutzuckers und die Lebergesamtglukose bei Wistar-Ratten
und Agnes-Bluhm-Mäusen (Jena).
Z. Versuchstierk. 6, 35-47

KONDO, Y. UYAMA, Y. und OHSAWA, N. (1977)
Cachexia in nude mice bearing a human malignant melanoma.
Proc. Intern. Workshop Nude Mice 2, 441-448

KRAUSE, R. (1979)
Brain Tryptophan and the neoplastic-anorexia-cachexia-
syndrome.
Cancer 44, 1003-1008

KYRIAZIS, A.A. und KYRIAZIS, A.P. (1980)
Preferential sites of growth of human tumours in nude
mice following subcutaneous transplantation.
Cancer Res. 40, 4509

LEUKEL, F. (1972)
Introduction to Physiological Psychology.
St. Louis: C.V. Mosby Company

- LIVE, R.T. und KAMINSKAS, E. (1975)
Changes in adenylate energy charge in Ehrlich ascites
tumour cells deprived of serum, glucose or amino acids.
J. Biol. Chem. 250, 1786-1789
- LOOR, F. und ROELANTS, G.E. (1975)
Immunofluorescence studies of a possible prethymic
T-cell differentiation in congenitally athymic (nude)
mice.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 254, 226
- MASHBURN, L.T. und WRISTON, J.D. jr. (1964)
Tumor inhibitory effect of L-asparaginase from
Escherichia coli.
Arch. Biochem. Biophys. 105, 450
- MICHEL, R.-Th., BASTERT, G., STEGMÖLLER, M., SCHMIDT-
MATTHIESEN, H. (1983)
Hormonelle und hormonell-zytostatische Therapieversuche
an hormonrezeptorcharakterisierten menschlichen Mamma-
karzinomen auf nu/nu-Mäusen.
Z. Versuchstierk. 25, 213
- MILLS, F.H. (1974)
Behaviour of tumours in condition of experimental
magnesium deficiency.
Lancet II, 781-782
- MORESCHI, C. (1909)
Immunitätsforsch. Exp. Ther./2, 651-685
- MORRISON, S.D. (1971)
Partition of energy expenditure between host and tumor.
Cancer Research 31, 98-107

MORRISON, S.D. (1972)

Feeding response to change in absorbable food fraction during growth of Walker 256 carcinosarcoma.

Cancer Research 32, 968-972

MORRISON, S.D. (1973)

Control of food intake during growth of a Walker 256 carcinosarcoma.

Cancer Research 33, 526-528

MORRISON, S.D. (1976)

Generation and compensation of the cancer cachectic process by spontaneous modification of feeding behaviour.

Cancer Research 36, 228-233

MUSLINER, T.A., CHROUSOS, G.P. und AMOS, H. (1977)

Transport enhancement and reversal: glucose and 3-O-methyl glucose.

J. Cell Physiol. 91, 155-168

NAKAHARA, W, und FUKUOKA, F. (1961)

Chemistry of Cancer Toxin Toxohormons

Thomas, Springfield, Illinois

OHSAWA, N., UHEYAMA, Y., MORITA, K., KONDO, Y. (1977)

Heterotransplantation of human functioning tumours to nude mice.

In: T. NOMURA et al. (Hsg.): Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice, G. Fischer Verl. - Stuttgart, New York

PANTELOURIS, E.M. (1968)

Absence of the thymus in a mouse mutant.

Nature (Land.) 217, 370

- PANTELOURIS, E.M. und LINTERN-MOORE, D. (1978)
Physiological studies on the nude mouse.
In: J. FOGH, B.C. GIOVANELLA (Hsg.): The Nude Mouse
in Experimental and Clinical Research.
Academic Press - New York, San Francisco, London
- PAVELIC, K. und SLIJEPCEVIC, M. (1978)
Growth of a thymoma in diabetic mice treated with
insulin.
Eur. J. Cancer 14, 675-679
- PETERS, H. und POOS, R.J. (1980)
Diätetik bei adjuvanter Karzinomtherapie.
In: W. FEKL und M. BRANDL (Hsg.): Bilanzierte Diät in
der Therapie. Perimed - Erlangen
- RETTURA, G., SCHITTEK, A., HARDY, M., LEVENSON, S.M.,
DEMETRIOU, A. und SEIFTER, E. (1975)
Antitumour action of Vitamin A in mice inoculated with
adenocarcinoma cells.
J. Nat. Canc. Inst. 54, 1489-1491
- RICKARD, K.A., DETAMORE, C.M., COATES, T.D. (1983)
Effects of Nutrition Staging on Treatment delays and
outcome in Stage IV Neuroblastoma.
Cancer 52 (4), 587-598
- RIGDON, R.H. und PACKCHANIAN, A.A. (1974)
Texas Rep. Biol. Med. 32, 711 (zit. n. EATON, G.J., 1977)
- ROOS, P. (1911)
J. Exp. Med. 13, 397-411

ROOS, P. (1914)

The influence of diet on transplanted and spontaneous mouse tumours.

J. Exp. Med. 20, 433-451

ROSS, M.H. und BRASS, G. (1965)

Tumour incidence patterns and nutrition in the rat.

Journal of Nutrition 87, 245-260

ROSS, M.H. und BRASS, G. (1971)

Hasting influence of early caloric restriction on prevalence of neoplasms in the rat.

J. Natl. Cancer Inst. 47, 1095-1113

ROSS, M.H. und BRASS, G. (1973)

Influence of protein under- and overnutrition on spontaneous tumour prevalence in the rat.

J. Nutr. 103, 944

RYGAARD, J. und POVLSEN, C.O. (1969)

Heterotransplantation of a human malignant tumour to the mouse mutant nude.

Acta path. microbiol. scand. 77, 758

RYGAARD, J. und POVLSEN, C.O. (1977)

Bibliography of the Nude Mouse 1966-1976.

G. Fischer Verl. - Stuttgart, New York

RYGAARD, J. und FRIIS, C.W. (1974)

The husbandry of mice with congenitally absence of the thymus (nude mice).

Zschr. Versuchstierk. 16, 1

SACHS, L. (1969)

Statistische Auswertungsmethoden.

Springer Verl.- Berlin, Heidelberg, New York

SAFFIOTTI, U., MONTESANO, R., SELLATAMA, A.R. und BORG, S.A. (1967)

Inhibition by Vitamin A of the induction of tracheo-bronchial squamous metaplasia and squamous cell tumours. Cancer 20, 857

SATO, V.L., WAKSAL, S.D. und HERZENBERG, L.A. (1976)

Identification and separation of the pre T-cells from nu/nu-mice. Differentiation by preculture with thymic reticuloepithelial cells.

Cell. Immunol. 24, 173

SCHOLNICK, P. LANG, D. und RACKER, E. (1973)

Regulatory mechanisms in carbohydrate metabolism.

J. Biol. Chem. 248, 5175-5182

SHAMBERGER, R.J., WILLIS, Ph.D., WILLIS, Ch.E. (1979)

Selenium, Zinc and Cancer.

In: V. VAN EYS, M. SEELIG und B. NICHOLS jr. (Hsg.):

Nutrition and Cancer

S.P. Medical & Scientific Books - New York, London

SHARKEY, F.E. und BAINES-GREBNER, H. (1981)

Acceleration of mitotic activity in human tumours transplanted to nude mice.

In: N.D. REED (Hsg.): Proc. Third Intern. Workshop

Nude Mice, G. Fischer Verl. - New York, Stuttgart

SHARKEY, F.E., FOGH, J.M., HAJDU, S.J., FITZGERALD, P.J., FOGH, J. (1978)

Experience in surgical pathology with human tumor growth in the nude mouse.

In: J. FOGH, B.C. GIOVANELLA (Hsg.): The Nude Mouse in

Experimental and Clinical Research, Academic Press -

New York, San Francisco, London

SLOAN, G.M., HARRISON, L.C., UNDERHILL, L.H. und BRENNAN, M.F. (1982)

Inhibition of tumour growth by streptozotocin induced diabetes mellitus.

J. Surg. Res. 1

SMITH, D.F. und KEPLER, D.O.R. (1977)

2-Deoxy-D-galactose metabolism in ascites hepatoma cells results in phosphate trapping and glycolysis inhibition.

J. Biochem. 75, 83-92

SOLASSOL, C. und JOYEUX, H. (1977)

Perenteral Nutrition in Cancer. Indication and results. In: Klinische Anästhesiologie und Infusionstherapie 13. Fortschritte in der parenteralen Ernährung, 17.

SOUCHON, E.A., COPELAND, E.M., WATSON, P. und DUDRICK, S.J. (1974)

Intravenous hyperalimentation as an adjunct to cancer chemotherapy with 5-fluorouracil.

J. Surg. Res. 18, 451

SPECTOR, A.A. (1967)

The importance of free fatty acid in tumor nutrition. Cancer Res. 27, 1580-1586

SUTOW, W.W., GARCIA, F., STARLING, K.A., WILLIAMS, T.E., LANE, D.M. und GEHAN, E.A. (1971)

L-asparaginase therapy in children with advanced leukemia. Cancer 28, 819

SWEET, J.E., CORSON-WHITE, E.P.P. und SAXON, G.J. (1913)

The relation of diets and of castration to the transmissible tumours of rats and mice.

J. Bio. Chem. 15, 181

TAGUCHI, T., FUJITA, M., USUGANE, M. (1977)
Heterotransplantation of various human and canine
tumours in nude mice.
In: T. NOMURA et al. (Hsg.): Proc. Sec. Intern. Workshop
Nude Mice. G. Fischer Verl. - Stuttgart, New York

TAMAOKI, N., HATA, J., IZUMI, G. UYAMA, Y., TOYAMA,
K. (1977)
Systemic Effects of Human Renal Cell Carcinoma on Nude
Mice: Polycythemia, Anemia, Hypervolemia and Hepato-
megaly.
Proc. Int. Workshop Nude Mice 2, 417-426

THEOLOGIDES, A. (1974)
The Anorexia-Cachexia Syndrome: A new Hypothesis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 230, 14-22

TIMM, C. und FORTMEYER, H.P. (1983)
Die Bedeutung des Vitamins B₆ für das Wachstum einiger
menschlicher Tumore auf nu/nu-Mäusen.
Z. Versuchstierk. 25, 219

TRYFIATES, G.P. und MORRIS, H.P. (1974)
Effect of pyridoxine deficiency on tyrosine transaminase
activity and growth of four Morris hepatomas.
J. Nat. Cancer Inst. 52, 1259-1262

USADEL, K.H., SCHWEDES, U., BASTERT, G., FORTMEYER, H.P.
(1977)
Transplantation of human fetal pancreas in nu/nu mice.
Acta endocrin. 208, 121

WALSH, T.D. (1983)
Diet and the Cancer Patient.
Lancet 30 (2), 287-288

WARBURG, O. (1930)

Metabolism of Tumours. Translated by F. DICKENS.
London: Arnold Constable

WARNOLD, I., LINDHOLM, K., SCHERSTEN, T. (1978)

Energy Balance and Body Composition in Cancer Patients.
Cancer Res. 38, 1801-1807

WATERHOUSE, C. (1974)

Lactate Metabolism in Cancer Patients.
Cancer 33, 66

WATERHOUSE, C., JEANPRETRE, N. und KEILSON, J. (1979)

Gluconeogenesis from alanine in patients with progressive malignant disease.

Cancer Res. 39, 1968-1972

WESDORF, R.I. (1983)

Cancer cachexia and its nutritional implications.
Br. J. Surg. 70 (6), 352-355

WHITE, F.R. (1961)

The relationship between underfeeding and tumour formation, transplantation and growth in rats and mice.
Cancer Res. 21, 281

WICK, N.R., DRURY, R., NAKADA, H.L. und WOLF, J.B. (1957)

Localisation of the primary metabolic block induced by 2-DG.

J. Biol. Chem. 224, 963-969

WIERNIK, P.H. (1970)

Effects of starvation of intact and adrenalectomized mice bearing Lymphosarcoma P1798 on tumor regression and ribonuclease activity.

Cancer Res. 30, 280-282

WYNDER, E.L. (1976)

Nutrition and Cancer.

Fed. Proc., Fed. Am.Soc. Exp. Biol. 35, 1309-1315

DANKSAGUNGEN

Herrn Prof. Dr. J. Meyer danke ich für die selbstverständliche Übernahme und kritische Betreuung der vorliegenden Arbeit.

Mein herzlichster Dank gilt im besonderen Maße Herrn Priv. Doz. Dr. H. P. Fortmeyer, Leiter der Tierversuchsanlage des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main, für die Überlassung des Themas und für seine jederzeit gern gewährte freundliche Beratung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit, sowie für seine hilfreichen Anregungen und wertvollen Diskussionsbeiträge.

Frau K. Menninger und Herrn C. Timm danke ich für ihre Unterstützung bei der Durchführung des tierexperimentellen Teiles der Arbeit; gleichfalls Herrn M. Stegmüller für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Versuche.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. H. Förster, in dessen Laboratorium im Zentrum für Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Exper. Anaesthes., des Klinikums Frankfurt/Main die Serumglukosebestimmungen durchgeführt wurden.

LEBENS LAUF

Am 27. Juli 1955 wurde ich als zweite Tochter des Gynäkologen Dr. med. Heinz Küsters und seiner Frau Else, geb. Burkard, in Frankfurt/Main geboren.

Ich wurde 1962 in die Engelbert Humperdinck-Schule in Frankfurt/Main eingeschult. Von 1966 bis 1967 besuchte ich das Elisabethen-Gymnasium in Frankfurt/Main, wechselte 1967 in die Altkönigschule in Kronberg/Taunus und legte dort 1974 die Reifeprüfung ab.

Von 1975 bis 1977 besuchte ich die Schule für med.-techn. Assistenten am Städtischen Krankenhaus Höchst und arbeitete nach bestandenen Examen bis zum Oktober 1978 als MTA in der Röntgenabteilung desselben Krankenhauses.

Im WS 1978/79 begann ich mein Veterinärmedizinstudium an der FU Berlin und wechselte zu Beginn des SS 1979 an die LMU München über, wo ich 1979 das Vorphysikum, 1980 das Physikum, 1981 den ersten, 1982 den zweiten und 1983 den dritten Abschnitt der Tierärztlichen Prüfung bestand. Die Approbation als Tierärztin wurde mir am 3. Januar 1984 erteilt.

Seit 9. April 1984 bin ich als Assistentin in der Praxis Dr. Schall in Ludwigshafen tätig.

